

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ХИМИИ
КОМИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

На правах рукописи

ЧУКИЧЕВА ИРИНА ЮРЬЕВНА

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ АЛКИЛИРОВАНИЯ ФЕНОЛОВ
МОНОТЕРПЕНОИДАМИ И НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ
ТЕРПЕНОФЕНОЛОВ**

02.00.03 – Органическая химия

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени доктора химических наук**

Сыктывкар 2013

СОДЕРЖАНИЕ

	СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ	5
	ВВЕДЕНИЕ	6
1	КАТАЛИТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ АЛКИЛИРОВАНИЯ ФЕНОЛОВ (краткий литературный обзор)	14
1.1	Алкилирование как метод синтеза аналогов природных терпенофенолов	14
1.2	Катализаторы алкилирования – кислоты Бренстеда	21
1.3	Кислоты Льюиса – катализаторы алкилирования фенолов	26
1.4	Гетерогенный катализ	43
	1.4.1 Металлы. Оксиды металлов	44
	1.4.2 Катиониты	50
	1.4.3 Цеолиты	53
2	ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	65
2.1	Алкилирование фенола камфеном в присутствии фенолята алюминия	65
2.2	Алкилирование крезолов камфеном при участии крезолатов алюминия	72
	2.2.1 Разработка технологичного метода синтеза 2,6-диизоборнил-4- метилфенола	77
2.3	Алкилирование двухатомных фенолов камфеном	84
	2.3.1 Алкилирование гидрохинона камфеном	85
	2.3.2 Алкилирование пирокатехина камфеном	87
	2.3.3 Алкилирование резорцина камфеном	91
2.4	Алкилирование нафтолов камфеном	94
2.5	Алкилирование фенола пиненами	105
	2.5.1 Алкилирование фенолята алюминия терпенами	117
	2.5.2 Перегруппировка фенилборнилового эфира	119
2.6	Терпеновые спирты как алкилирующие агенты	121
	2.6.1 Алкилирование фенола ментолом	122

2.6.2	Алкилирование фенола бициклическими монотерпеновыми спиртами	124
2.6.3	Аллильные спирты в качестве алкилирующих реагентов	127
2.7	Хиральные терпенофенолы	138
2.8	Практическое применение синтезированных терпенофенолов	143
2.8.1	Терпенофенолы – синтоны новых функциональных производных	148
2.8.2	Фармакологическая активность терпенофенолов	152
2.8.3	Исследование терпенофенолов в качестве технических антиоксидантов и стабилизаторов	167
3	ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	174
3.1	Алкилирование фенола камфеном	176
3.2	Перегруппировка фенилизоборнилового эфира с участием $(\text{PhO})_3\text{Al}$	183
3.3.	Алкилирование фенола камфеном и перегруппировка фенилизоборнилового эфира в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{AcOH}$	183
3.4	Алкилирование крезолов камфеном	184
3.4.1	Алкилирование <i>para</i> -крезола камфеном в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, AlH_3 , AlCl_3 , $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$, EtAlCl_2 , LiAlH_4	187
3.4.2	Алкилирование <i>para</i> -крезола камфеном с использованием кислотных гетерогенных катализаторов	188
3.5	Алкилирование дигидроксibenзолов камфеном в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$	192
3.5.1	Алкилирование пирокатехина камфеном в присутствии кислотных катализаторов	195
3.6	Алкилирование 1-нафтола камфеном в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$	205
3.7	Алкилирование 2-нафтола камфеном в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$, $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, $(2\text{-NaphthylO})_3\text{Al}$, $(\text{PhO})_{1.5}(2\text{-NaphthylO})_{1.5}\text{Al}$ и AlCl_3	212
3.8.	Алкилирование фенола пиненами, катализатор $(\text{PhO})_3\text{Al}$	217
3.9	Алкилирование 2-нафтола β -пиненом в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$	221
3.10	Алкилирование фенола β -пиненом в присутствии гетерогенных катализаторов (общая методика)	222

3.11	Алкилирование двухатомных фенолов β -пиненом в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$	223
3.12	Алкилирование фенолята алюминия (α -) β -пиненом	227
3.13	Перегруппировка фенилборнилового эфира в присутствии AlCl_3 и $\text{F}_3\text{B}\cdot\text{Et}_2\text{O}$	227
3.14	Алкилирование фенолята алюминия терпеновыми спиртами (общая методика)	228
3.14.1	Алкилирование $(\text{PhO})_3\text{Al}$ ментолом	228
3.14.2	Алкилирование $(\text{PhO})_3\text{Al}$ борнеолом (или изоборнеолом) и фенола борнеолом (или изоборнеолом) в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$	230
3.14.3	Алкилирование $(\text{PhO})_3\text{Al}$ гераниолом. Алкилирование фенола гераниолом в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ или $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$	231
3.14.4	Алкилирование $(\text{PhO})_3\text{Al}$ неролом. Алкилирование фенола неролом в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ или $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$	234
3.14.5	Алкилирование фенолята алюминия транс-гептенолом.	237
3.14.6	Алкилирование $(\text{PhO})_3\text{Al}$ миртенолом	239
3.15	Получение оптически активных изоборнилфенолов	242
3.15.1	Разделение рацемического 2-изоборнил-4-метилфенола на энантиомеры	242
3.15.2	Разделение рацемического 2-изоборнилфенола на энантиомеры	245
3.16	Получение функциональных производных изоборнилфенолов	247
3.17	Исследование антиоксидантной активности терпенофенолов (спектрофотометрический метод)	248
	ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ	250
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	252
	ПРИЛОЖЕНИЕ	290

СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

АОА – антиоксидантная активность

БАВ – биологически активные вещества

ВМ – Вагнера-Меервейна перегруппировка

ГК – главные компоненты

ГПК – гетерополикислота

ДВМ – двойная перегруппировка Вагнера-Меервейна

ДТБФ – 2,6-ди-*трет*-бутилфенол

ДТФА – дифенилдитиофосфорная кислота

ДФПГ – 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил

Инт – интактная группа животных вне воздействия контролируемых неблагоприятных факторов

ИЦ₅₀ – индекс цитотоксичности

КФП – катализатор фазового переноса

МОМ – метоксиметилловые эфиры

ПВХ – поливинилхлорид

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СКИ-3 – каучук синтетический *цис*-изопреновый

ТБК-АП (ТБК-активные продукты) – продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой

ТФ – терпенофенол

ХП – тестирующее воздействие в виде холодового стресса с последующей предельной физической нагрузкой в тесте принудительного плавания

DMAP – диметиламинопиридин

(C₆H₅O)Al; (PhO)₃Al – фенолят алюминия

(*i*-PrO)₃Al – изопропилат алюминия

ВВЕДЕНИЕ

Значительное количество исследований и публикаций, посвященных проблемам окислительной деструкции органических материалов, включая биосистемы, приводят к выводу, что необходимым условием устойчивости и долговечности любой органической системы является наличие в ней функционально разнообразных антиоксидантов. Фенольные соединения природного и синтетического происхождения занимают особое место среди антиоксидантов [1-4].

В настоящее время фенольные стабилизаторы широко применяются в различных отраслях промышленности (полимерной, резинотехнической, косметической, пищевой). Поскольку большинство фенольных соединений нетоксичны, они находят применение в производстве медицинского оборудования, пищевых упаковок, а также продуктов питания и кормов. Препараты антиоксидантного типа действия составляют новую фармакологическую группу лекарственных средств, обладающих разнообразным спектром биологической активности. Важнейшим классом экзогенных антиоксидантов являются низко- и высокомолекулярные фенольные соединения.

Основным путем синтеза фенольных антиоксидантов является алкилирование ароматических соединений олефинами, спиртами, галогенпроизводными в присутствии катализаторов: минеральных или органических кислот, катионообменных смол, галогенидов металлов, алюмосиликатов и других соединений кислого характера. Селективность реакции и получение продуктов с заданной структурой обеспечивается подбором условий процесса, которые учитывают особенности структуры исходных фенолов и алкилантов, а также применяемых катализаторов. Высокой селективностью *орто*-алкилирования фенолов обладают некоторые алюминийсодержащие гомогенные катализаторы, среди которых одним из наиболее активных является фенолят алюминия.

Природные терпенофенолы (они же меротерпеноиды) – важный и весьма распространенный в природе класс соединений. Они являются переносчиками

электронов в дыхательной цепи, радиопротекторами, экзогенными антиоксидантами, гепатопротекторами и кардиопротекторами [3-6]. Методы выделения терпенофенолов из природных источников зачастую являются трудоемкими и неэффективными. В связи с этим разработка подходов к синтезу труднодоступных биологически активных фенолов, поиск новых активных катализаторов для получения замещенных фенолов, исследование химических свойств фенолов и выявление возможностей их применения в препаративной химии является перспективным направлением исследований. Использование в качестве алкилирующих агентов терпеновых соединений, отличающихся необычайной склонностью к различным скелетным перегруппировкам, вносит большое своеобразие в реакции алкилирования и выделяет терпенофенолы из общего класса замещенных фенолов [7-12]. Многие реакции с участием терпеноидов протекают как тандемные, в ходе которых одновременно с основной реакцией происходит и скелетная перегруппировка, поэтому разработка регио- и стереоселективных методов получения терпенофенолов приобретает особую актуальность.

Цель работы заключается в выявлении закономерностей алкилирования фенолов терпеноидами и разработке на их основе методов селективного синтеза терпенофенольных соединений¹.

Для достижения поставленной цели в работе решались следующие задачи:

- 1) исследование алкилирования фенолов монотерпеноидами в присутствии различных гомогенных алюминийсодержащих катализаторов и гетерогенных кислотных катализаторов;
- 2) изучение продуктов реакции;
- 3) оптимизация условий для направленного синтеза терпенофенолов с учетом выявленных закономерностей;
- 4) исследование антиоксидантных и фармакологических свойств синтезированных соединений.

Научная новизна. Установлены основные принципы регулирования направления реакции алкилирования фенольных соединений монотерпенами и

¹ Терпенофенолы (здесь и далее) – продукты алкилирования фенолов монотерпеноидами.

монотерпеноидами. Разработаны селективные методы направленного синтеза полусинтетических терпенофенолов различных структурных типов.

В ходе изучения перегруппировки фенилизоборнилового эфира в условиях катализа кислотами и фенолятом алюминия установлено, что вероятной причиной высокой селективности превращения эфира в присутствии фенолята алюминия является тандемная внутримолекулярная перегруппировка типа Кляйзена и Вагнера-Меервейна, проходящая в организованной сфере катиона алюминия.

Впервые изучено влияние соотношения исходных компонентов и температуры реакционной смеси на селективность алкилирования изомерных крезолов камфеном в присутствии соответствующих крезолатов алюминия. Определены оптимальные условия синтеза 2,6-диизоборнил-4-метилфенола – перспективной фармакологической субстанции.

Показано, что направление взаимодействия двухатомных фенолов (гидрохинона, пирокатехина и резорцина) камфеном (С- или О-алкилирование) в присутствии фенолята алюминия или изопропилата алюминия в значительной степени определяется соотношением исходных компонентов. Установлено влияние типа катализатора на состав продуктов алкилирования дигидроксibenзолов камфеном в присутствии гомогенных алюминийсодержащих и гетерогенных кислотных катализаторов.

Установлено, что при алкилировании 1-нафтола и 2-нафтола камфеном в присутствии алюминийсодержащих катализаторов соотношение исходных реагентов влияет на региоселективность реакции, а структура терпенового заместителя в образующемся алкилнафтоле зависит от типа органоалюминиевого катализатора. Фенолят алюминия является эффективным катализатором для получения 2-изокамфил-1-нафтола и 1-изокамфил-2-нафтола; нафтолят алюминия – селективный катализатор для получения 6-изокамфил-2-нафтола, в то время как изопропилат алюминия способствует образованию изоборнилнафтолов.

Впервые определены условия для селективного синтеза оптически активных 2-борнилфенола и фенилборнилового эфира при алкилировании фенола (-)-β-пиненом или (+)-α-пиненом с использованием фенолята алюминия.

Впервые установлены закономерности алкилирования фенолов монотерпенами в присутствии гетерогенных кислотных катализаторов

(волокнистого сульфокатионита ФИБАН К-1 и монтмориллонитовой глины, цеолитов). При использовании глины KSF и ФИБАН К-1 для алкилирования *пара*-крезола камфеном выделен ранее не описанный продукт – 2,2,3-триметил-5-(5-метил-2-(1,7,7-триметил-бицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)фенил)бицикло[2.2.1]-гептан. Глина KSF является селективным катализатором для получения 2-изокамфил-4-метилфенола и 4-изокамфил-1,2-дигидроксibenзола.

Предложен новый метод синтеза терпенофенолов путем алкилирования терпеновыми спиртами фенолята алюминия или фенола в присутствии эквимольных количеств изопропилата алюминия. Состав продуктов алкилирования свидетельствует, что реакция проходит в организованной сфере алюминия, причем определяющую роль в селективности процесса играет структура алкилирующего агента.

Впервые получены и охарактеризованы индивидуальные диастереомеры дитерпенофенолов, осуществлено препаративное разделение на энантиомеры изоборнилфенолов.

Практическая значимость. На основании полученных результатов разработаны методы синтеза хиральных и оптически активных *орто*-терпенофенолов с различным строением терпенового заместителя, терпенилфениловых эфиров.

Из ряда синтезированных терпенофенолов выявлены перспективные соединения для создания лекарственных препаратов:²

➤ Впервые показано, что 2,6-диизоборнил-4-метилфенол (Диборнол®) обладает антиоксидантной, гемореологической, эндотелийпротекторной, церебропротекторной активностью, проявляет нейропротекторные и ретинопротекторные свойства. Проведенные доклинические исследования 2,6-диизоборнил-4-метилфенола с изучением острой, хронической и репродуктивной токсичности, установлением иммунотоксичных, аллергизирующих и мутагенных свойств определили Диборнол® как перспективную фармакологическую субстанцию с низкой токсичностью и мультитаргетным механизмом действия.

² Совместные исследования с НИИ фармакологии Сибирского отделения РАМН, Кировской государственной медицинской академией и Институтом технической химии УрО РАН.

Разработан лабораторный регламент на производство 2,6-диизоборнил-4-метилфенола.

- Показано, что моно- и диалкилированный резорцин с изоборнильным заместителем и *орто*-геранилфенол проявляют антиоксидантные, адаптогенные и антитоксические свойства.
- Выявлено цитотоксическое действие (-)-энантиомера 2-изоборнил-4-метилфенола на модели *in vitro* в отношении клеток немелкоклеточного рака легкого линии A549 (IC_{50} 35.00 ± 1.05 мкМ). Исследования терпенофенолов и их производных на противовоспалительную активность показали достоверный противовоспалительный эффект для рацемических *орто*-изоборнилфенола и 2-морфолинометил-6-изоборнил-4-метилфенола.

Показано, что синтезированные терпенофенолы являются перспективными антиокислителями и стабилизаторами в шинной и резинотехнической промышленности, нефтепереработке, производстве полимеров, пищевой промышленности.³ Установлено, что применение 2,6-диизоборнил-4-метилфенола и 3-изоборнилпирокатехина позволяет с высокой эффективностью и меньшим удельным расходом (0.005-0.025% масс.) ингибировать нежелательный процесс термополимеризации продуктов нефтепереработки. Показано, что основная роль терпенофенолов при стабилизации ПВХ-пластиков заключается в резком замедлении процесса накопления гидропероксидов при автоокислении сложных эфиров. В составе резиновой смеси терпенофенолы сыграли роль бифункциональной добавки, сочетающей эффект противостарителя и усилителя клейкости эластомерной композиции.

Таким образом, продемонстрирована перспективность синтеза терпенофенолов с целью получения новых фармакологических субстанций, антиоксидантов и стабилизаторов технического назначения. Полученные результаты представляют несомненный интерес для дальнейших фундаментальных исследований в области синтеза аналогов природных соединений.

Личный вклад автора состоит в постановке проблемы, формулировке целей и задач исследования, определении путей и методов их достижения; проведении

³ Совместно с Ангарским заводом полимеров, Институтом технической химии УрО РАН, Волгоградским государственным техническим университетом, Башкирским Государственным Университетом.

ключевых экспериментов по алкилированию; интерпретации результатов спектральных исследований полученных соединений; анализе и обобщении литературных данных и результатов собственных исследований по алкилированию фенолов монотерпеноидами.

Апробация работы. Результаты исследований были представлены в виде пленарных и секционных докладов на II Международной научной конференции «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений» (Алматы, 2007 г.), II Международной конференции по Зеленой химии (IUPAC ICGC-2008, Москва-Санкт-Петербург, 2008 г.), Международной конференции по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями» (Санкт-Петербург, 2008), Международной конференции «Химия, структура и функция биомолекул» (Минск, 2006, 2008, 2012 гг.), VII и VIII Международной конференции «Биоантиоксидант» (Москва, 2006, 2010), II Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2010, 2012 гг.), IX Научной школе-конференции по органической химии (Москва, 2006 г.), Всероссийской конференции «Химия и медицина» (Уфа, 2007, 2009 гг.), Всероссийской конференции «Химия и технология растительных веществ» (Саратов, 2004 г.; Уфа, 2008 г., Санкт-Петербург, 2010 г., Сыктывкар 2002, 2006, 2011 гг.), Всероссийской конференции «Химия растительных веществ и органический синтез» (Сыктывкар, 2009), Всероссийской конференции по органической химии (Москва, 2009), VII Международном Симпозиуме по фенольным соединениям: фундаментальные и прикладные аспекты (Москва, 2009, 2012), молодежном научном форуме «Ломоносов-2010», XIV и XV Молодежной конференции по органической химии (Екатеринбург 2011 г., Уфа 2012 г.), XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011 г.), Научно-практической конференции «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (2011, Новый Свет, АР Крым, Украина), Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург, 2012).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 45 статей в журналах, рекомендуемых ВАК РФ, 14 патентов РФ на изобретение.

Исследование проведено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института химии Коми НЦ РАН по темам «Научные основы химии и технологии комплексной переработки растительного сырья; синтез хиральных функциональных производных изопреноидов, липидов и природных порфиринов для получения новых материалов и физиологически активных веществ» (регистрационный № 0120.0604259); «Органический синтез новых веществ и материалов; получение физиологически активных веществ на основе функциональных производных изопреноидов, липидов и природных порфиринов; асимметрический синтез. Научные основы химии и технологии комплексной переработки растительного сырья» (регистрационный № 01.2.00950779). Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации: «Научные основы химии и технологии комплексной переработки растительного сырья; синтез производных изопреноидов, липидов и природных порфиринов» (НШ-1206.2006.3; НШ-4028.2008.3); грантов РФФИ № 05-03-33005 «Синтез новых оптически активных полифункциональных терпеноидов», № 06-03-08168 «Разработка каталитических путей синтеза терпенофенольных антиоксидантов», № 07-03-01132 «Спектральное и химическое изучение алкилирования фенолов линейными и циклическими терпеноидами и получение оптически активных производных», № 10-03-01129 «Дизайн и методы получения энантиомеров терпенофенолов и функциональных производных на их основе», № 12-03-00900-а «Асимметрический синтез терпенофенолов и новых оригинальных производных на их основе». Работа поддержана Российской академией наук в рамках программ Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (проект 09-П-3-1024) и «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов» (проект 09-П-3-1010); программы ОХНМ-09 «Биомедицинская и биомолекулярная химия» (проект 09-Т-3-1023) и фундаментальных исследований, выполняемых в Учреждениях Российской академии наук Уральском отделении РАН (проект 09-И-3-2003); Федеральным агентством по науке и инновациям (государственные контракты 02.512.11.2025, № 02.512.12.0011, № 02.512.11.2229); Министерством образования и науки Российской Федерации (государственный контракт № 02.740.11.0081).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 290 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, посвященного каталитическим системам для алкилирования фенолов, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части и выводов, содержит 44 таблицы, 70 схем, 13 рисунков. Список цитируемой литературы составляет 383 наименования.

1 КАТАЛИТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ АЛКИЛИРОВАНИЯ ФЕНОЛОВ

(краткий литературный обзор)

1.1 Алкилирование как метод синтеза аналогов природных терпенофенолов

Антиоксиданты, как соединения поддерживающие устойчивость к самоокислению, широко распространены в природных объектах. Большинство природных антиоксидантов являются фенольными соединениями, к которым относятся функционально замещенные фенолы и полифенолы, флавоноиды, токоферолы, производные оксикоричных кислот и т.д. [5-7,12,13].

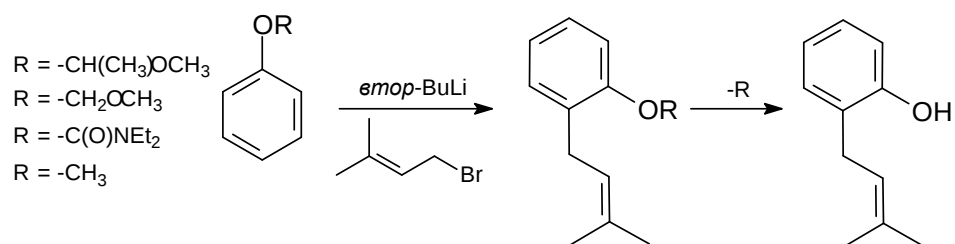
Физиологическая активность природных ароматических соединений с терпеновыми заместителями [5,8-16a] стимулирует разработку стратегий для синтеза их аналогов и новых производных. Одним из основных методов получения алкилфенола является алкилирование, которое осуществляется по нескольким направлениям: прямое *орто*-металлирование-алкилирование; реакция замещения галогена на металл – реакция присоединения при посредстве металла; *орто*-С-алкилирование феноксида; реакции, проходящие через стадию образования 2,2-диметил-2*H*-хроменов с последующим их восстановлением [28,29]; реакция Фриделя-Крафтса, сопровождающаяся перегруппировкой Кляйзена [30].

Прямое орто-металлирование-алкилирование

Прямое *орто*-металлирование (ПОМ) – замена атома водорода на атом металла – можно рассматривать как эффективную стратегию для селективной функционализации ароматических соединений. ПОМ применимо для *орто*-пренилирования как симметричных фенолов, так и для ароматических производных, содержащих два или несколько кислородсодержащих заместителя [30-32]. Однако для последних могут возникнуть некоторые трудности, связанные с депротонированием. Защитные группы, такие как ацеталь (-CH(R)-OMe) или карбамат (C(O)NR₂), предотвращают эти затруднения.

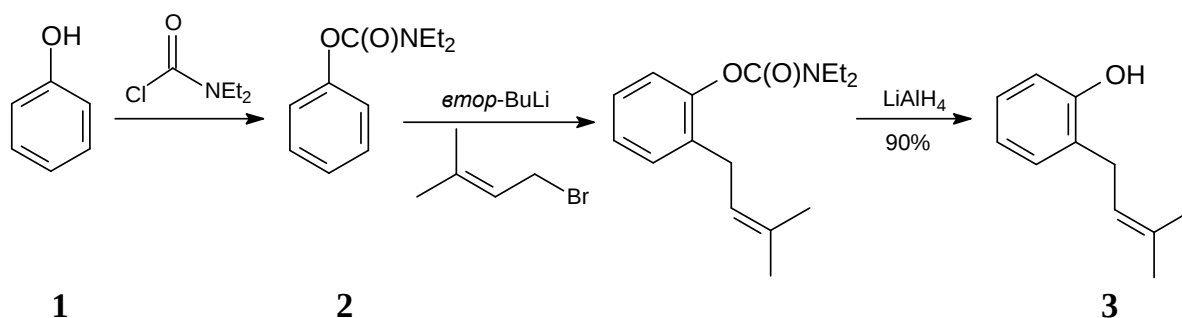
Ниже приведена схема прямого *орто*-металлирования–алкилирования:

Схема 1



Частный случай реализации данной методики представлен на схеме 2.

Схема 2

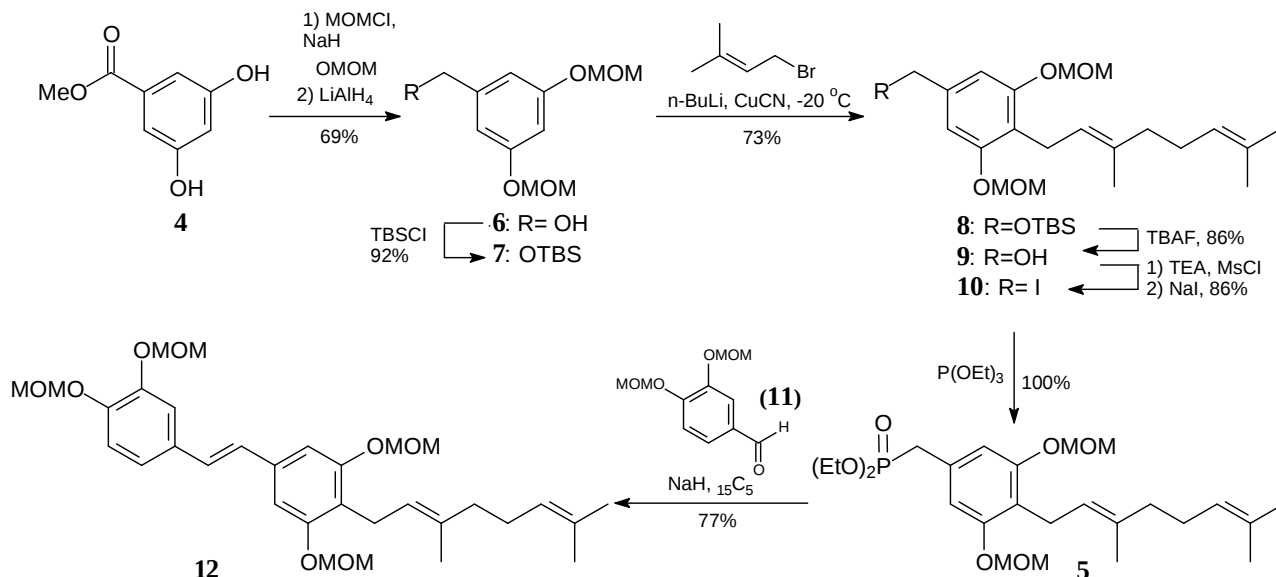


Фенол **1** взаимодействует с карбамил хлоридом с образованием карбамата **2**, депротонирование которого проводят при температуре $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ вторичным бутиллитием (схема 2). К образующемуся арил-аниону добавляют пренилбромид и получают с 75% выходом пренилфенол. Однако снятие защиты требует жестких условий. Восстановление карбамата $LiAlH_4$ приводит к *орто*-пренилированному фенолу **3** с выходом 54-64% от исходного фенола [30].

Некоторые метиловые эфиры могут быть эффективны в реализации схемы ПОМ, однако разрушение арил-метиловых эфиров проходит при очень жестких условиях, таких как воздействие BBr_3 или кипячение с $MeMgI$. В качестве примера можно привести синтез геранилстильбена – *pawhuskin C* (природный источник *Dalea пурпурная*, семейства бобовых) из метил-3,5-дигидроксibenзоата, который выполнен в восемь стадий [32]. Главной стадией является направленная реакция *орто*-металлирования, проводимая без защиты бензильного спирта, но с внедрением дианиона, как интермедиата. Первоначальный путь к фосфанату **5** (схема 3) начинается с промышленного резорцина **4**, гидроксильные группы которого были переведены в метоксиметиловые (МОМ) эфиры, с последующим восстановлением эфира до соответствующего бензильного спирта **6**. Для защиты бензильного спирта его перевели в силильный эфир **7**. Соединение **7** подвергалось

прямому *орто*-металлированию, которое сопровождалось обменом лития на медь и алкилированием с образованием геранильной цепи и углеродного скелета правой половины *pawhuskin C* в силильном эфире **8**.

Схема 3



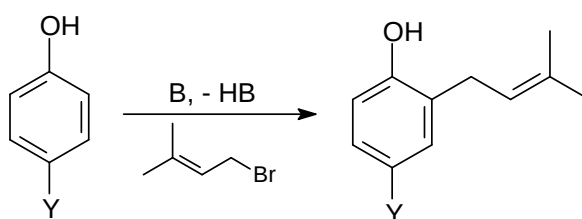
Эта серия реакций делает доступным получение желаемого фосфоната **5**, но его синтез может быть усовершенствован с использованием методики направленного *орто*-металлирования, с образованием формального дианиона. В случае выборочного металлирования *бис*-МОМ эфира **6** в положение С-4, можно избежать стадий силилирования и снятия защиты.

Для завершения синтеза *pawhuskin C*, фосфонат **5** был обработан бензальдегидом **11** и гидридом натрия в присутствии катализатора 15-краун-5 и получено вещество **12** с хорошим выходом.

Орто-С-алкилирование феноксида

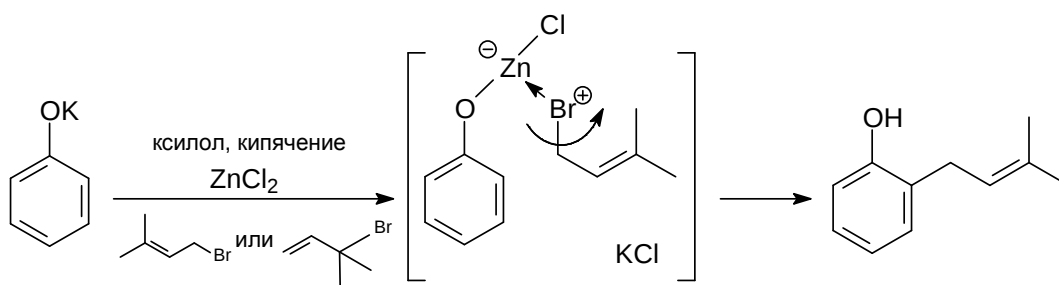
Согласно стратегии «феноксид *орто*-С-алкилирования» (phenoxide *ortho*-C-alkylation) (схема 4), проходящего в слабощелочной среде, образующийся феноксид подобен еноату [30,31,33,34].

Схема 4



Реакция с пренилбромидом проходит с участием соседнего углеродного атома феноксида с образованием *орто*-пренилированного фенола. Поскольку возможны побочные реакции, такие как *пара*-пренилирование, бис-пренилирование и О-пренилирование, выходы не очень высокие (30-50%). Если *пара*-положение заблокировано, реакция протекает более успешно [31]. Стратегия *орто*-алкилирования феноксида применяется для химической модификации электрон-насыщенных фенолов. Ионы $[\text{Na}^+]$ предпочтительнее для С-алкилирования (алкилирование в ароматическое ядро) [35], в то время как ионы $[\text{K}^+]$ и $[\text{Li}^+]$ способствуют О-пренилированию и бис-пренилированию [30]. Достаточно успешно проходят реакции при участии $\text{BaO}/\text{Al}_2\text{O}_3$ [36]. Для случая, когда *пара*-положение ароматического соединения не замещено, происходит следующая трансформация (схема 5).

Схема 5



Добавление ZnCl_2 в реакции металл-галоген-замещения ориентирует пренилирование в *орто*-положение ароматического ядра. Довольно интересно, что феноксид присоединяет и пренилбромид и 3-бром-3-метил-1-бутен в присутствии каталитических количеств ZnCl_2 с образованием только *орто*-функционализированного изомера с выходом 65%. Если реакцию проводить без ZnCl_2 , выход конечного продукта составит менее 25% от исходного феноксида [30].

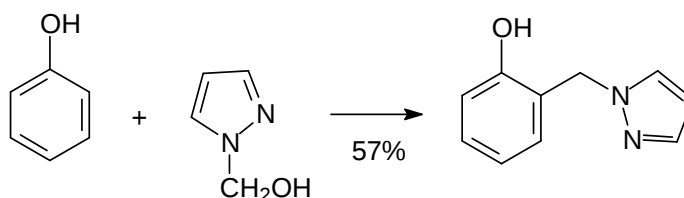
Поскольку галогенпроизводные, особенно β,γ -алкенилгалогениды, являются активными алкилирующими агентами, реакция может проходить без катализатора [37]. В этом случае предварительно получают феноксид щелочного металла, который далее взаимодействуют с β,γ -алкенилгалогенидом [38-40].

Однако, алкилирование фенола изопропанолом возможно без участия катализатора в суперкритических условиях ($T=375\text{ }^\circ\text{C}$, $P=22\text{ МПа}$) с выходом 83% *орто*- и *пара*-алкилированных продуктов в соотношении 20:1 [41].

Моноалкилирование фенолов в *орто*-/*пара*-положение бромoadамантаном, бромocиклогексаном или *экзо*-бромонорборнаном легко осуществляется при термической обработке избытка фенола без использования катализатора [42].

Исследовано некаталитическое алкилирование фенола и анилина 1-гидроксиметилпиразолами (схема 6). Обнаружено, что только (1*H*-пиразол-1-ил)метанол взаимодействует с 9-кратным избытком фенола с образованием продукта C-алкилирования – 2-(1*H*-пиразол-1-ил)метилфенола (57%) [43]. Наличие электронодонорных метильных групп в пиразоле не позволяет получить соответствующие пиразолы в подобных условиях.

Схема 6

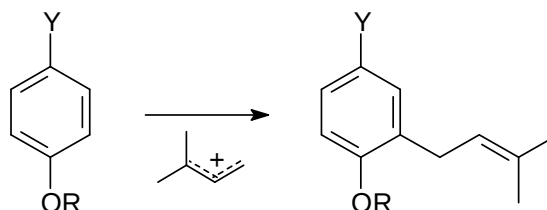


Реакция Фриделя-Крафтса

Удобным методом прямого введения алкильной группы в ароматическое кольцо является реакция Фриделя-Крафтса (алкилирование по Фриделю-Крафтсу) [30,44].

На схеме 7 показан путь реализации *орто*-алкилирования по типу реакции Фриделя-Крафтса.

Схема 7



Реакция, как правило, происходит по менее замещенному углероду алкильного катиона и наиболее нуклеофильному участку ароматического соединения [30]. Однако, вследствие того, что фенол имеет несколько электрон-донорных участков, алкилирование проходит с умеренной селективностью. Более того, процесс трудно приостановить после единичного замещения, поскольку внедрение алкильного фрагмента делает ароматическую систему более электрон-насыщенной и, вследствие этого, более подверженной дальнейшему замещению.

Реакция такого типа неудобна для резорцина и пирокатехина, но хорошо работает в других случаях. Наиболее успешно протекает алкилирование симметричных, богатых электронами фенолов, в которых замещено *пара*-положение.

Алкилирование проводят галогенпроизводными, олефинами, спиртами, простыми и сложными эфирами. Типичными катализаторами алкилирования фенолов являются кислоты Льюиса (AlCl_3 , FeCl_3 , BF_3 , ZnCl_2 , TiCl_4), кислоты Бренстеда (HF , H_2SO_4 , H_3PO_4), переходные металлы и их комплексы, оксиды, ионообменные смолы, глины, цеолиты и т.п. Попытки расположить различные по природе катализаторы в единый ряд по активности в реакции алкилирования не увенчались успехом, поскольку активность катализатора зависит от многих факторов (температура, давление, природа алкилирующих агентов, химические свойства субстрата). Нередко алкилирование сопровождается перегруппировками, направление которых обусловлено природой катализатора. Варьирование реакционных условий (катализатора, температуры, давления, соотношения реагентов) позволяют получать разнообразные продукты. Изучение закономерностей алкилирования по Фриделю-Крафтсу открывает перспективы управления направлением реакции.

Перегруппировка алкилфениловых эфиров

Еще одна стратегия алкилирования фенолов – перегруппировка алкилированного эфира (перегруппировка Кляйзена) – широко используется в синтезе аналогов природных терпенофенолов [45].

Превращение алкилфениловых эфиров в алкилфенолы может происходить как межмолекулярно, так и внутримолекулярно, причём не исключено, что обе эти реакции могут осуществляться одновременно. Направление этих перегруппировок зависит от вида катализатора и однородности реакционной среды [30, 46-49].

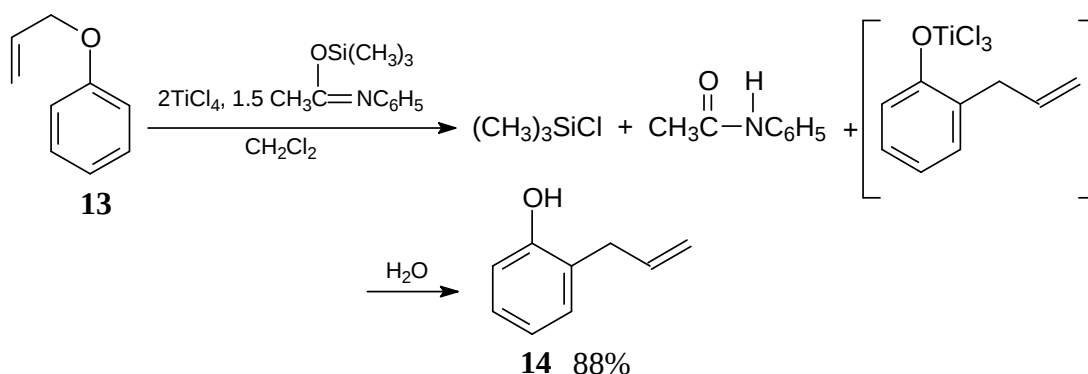
Межмолекулярное превращение алкилфениловых эфиров, вероятнее всего, протекает через промежуточное образование карбокатионов, поэтому оно принципиально ничем не отличается от прямого С-алкилирования. При таком превращении, приводящем к тем же продуктам, что и прямое С-алкилирование, алкилфениловые эфиры не являются, строго говоря, промежуточными соединениями по отношению к алкилфенолам, и в этом случае О-алкилирование не может рассматриваться как второй путь алкилирования.

Только внутримолекулярное превращение алкилфениловых эфиров в алкилфенолы, протекающее по синхронному механизму (циклическому или через π -комплекс) и приводящее к получению исключительно *орто*-изомеров, может с полным правом считаться истинной перегруппировкой, и только в этом случае *O*-алкилирование можно рассматривать как второй путь алкилирования [48]. Лёгкость отщепления алкильных групп должна зависеть от устойчивости ионов карбония, т.е. третичные > вторичные > первичные [2]. В такой же последовательности возрастает и скорость превращения соответствующих алкилфениловых эфиров. Она возрастает также с увеличением числа углеродных атомов в алкильной группе, ростом числа гидроксильных групп в ароматическом ядре и повышением температуры.

Перегруппировка Кляйзена обычно эффективно проходит при нагревании (180-200 °C) аллилфениловых эфиров. Однако хорошо известно об использовании кислот Льюиса ($\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$, BCl_3 , Et_2AlCl) в качестве кислотных катализаторов перегруппировки Кляйзена в мягких условиях [49,50].

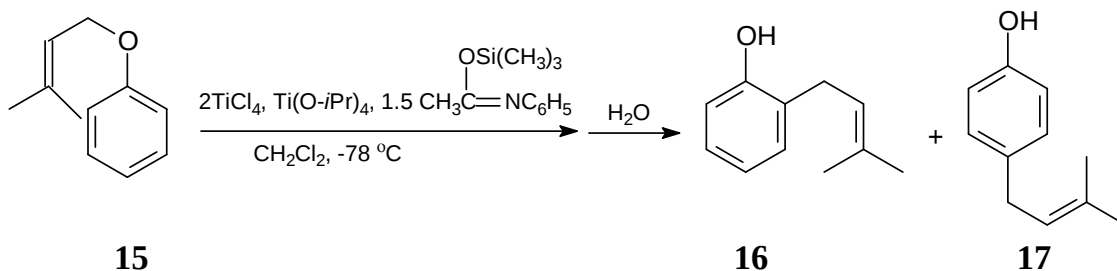
В работе [49] TiCl_4 использовали в перегруппировке Кляйзена аллилфенилового эфира **13** при -78 °C. Однако при этом в качестве основного продукта был получен 2-(2-хлорпропил)фенол. При проведении реакции в присутствии *N*-триметилсилилasetанилида, связывающего HCl , выход 2-аллилфенола **14** достигал 88% (схема 8).

Схема 8



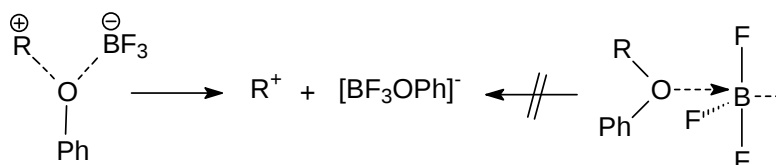
Перегруппировка пренилового эфира **15** под действием 3 эквивалентов смеси $\text{TiCl}_4/\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (2:1) приводит к образованию 2- и 4-(3-метил-2-бутенил)фенолам **16** и **17** с выходом 25 и 27% соответственно (схема 9).

Схема 9



Сравнительное исследование перегруппировки алкилфенилового эфира в присутствии гомогенного BF_3 и гетерогенного $\text{BF}_3\text{:HL-SiO}_2$ (где HL – различные органические или неорганические лиганды) катализаторов показало, что при использовании нанесенного BF_3 перегруппировка не происходит [51]. Эфирная перегруппировка в гомогенной системе может возникать, подобно реакции с фенолом, через комплексообразование эфира и BF_3 в сопровождении расщепления связи C-O и образовании π -комплекса или, альтернативно, метастабильной ионной пары, которая при распаде дает продукт перегруппировки. Гетерогенная система содержит как $>(\text{Si})_2\text{O}\cdots\text{BF}_3$ – центры Льюиса, так и $>\text{SiO}\cdots\text{BF}_3^- [\text{EtOH}_2]^+$ – центры Бренстеда. Комплексообразование эфира со стороны центра Льюиса является невозможным из-за стерического влияния алкильной цепи эфира и расщепления C-O связи не происходит (схема 10).

Схема 10



Поэтому гетерогенная система $\text{BF}_3\text{:HL-SiO}_2$ может быть использована для селективного алкилирования ароматического ядра, но не для перегруппировки эфира до алкилфенола.

1.2 Катализаторы алкилирования – кислоты Бренстеда

Протонодонорные кислоты в качестве катализаторов алкилирования используют главным образом при взаимодействии ароматических соединений со спиртами и алкенами [52-58].

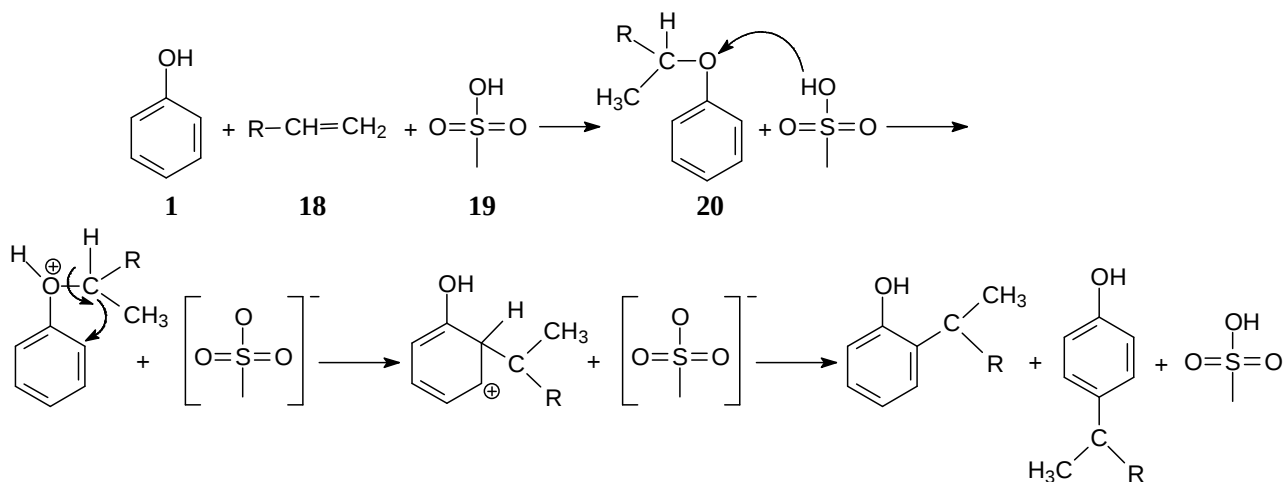
Применение серной кислоты как катализатора алкилирования осложнено ее высокой химической активностью.

Алкилфенолы (смесь 2- и 4-замещенных) получены с высоким выходом при алкилировании фенола олефинами (C₆-C₈) в присутствии H₂SO₄ [54].

На примере 2-метилгидрохинона и 2-*трет*-бутилгидрохинона показано [55-57], что алкилирование диизобутиленом в присутствии концентрированной серной кислоты идет с невысоким выходом (35-40%). Реакцию проводили в хлороформе, уксусной кислоте, смеси метанола с неполярным углеводородным растворителем при 30-50 °С. Сочетание концентрированной серной кислоты с органической сульфокислотой (бензол- или толуолсульфокислотой) в соотношении от 0.3:1 до 3:1 при получении диалкилгидрохинонов позволило достигнуть высокого выхода целевых продуктов (75-90%) [58].

При алкилировании фенола **1** пентеном-1 **18** в присутствии сернокислого эфира гликоля **19** и температуре 15-20 °С [59] образуется почти с количественным выходом *втор*-пентилфениловый эфир **20** (схема 11). При увеличении температуры происходит перегруппировка эфира **20** с образованием *орто*- и *пара*-замещенных фенолов. При 35 °С выход алкилфенолов увеличивается до 18% , а при 45 °С до 34%. Выход алкилфенолов находится в линейной зависимости от количества катализатора – сернокислого эфира гликоля.

Схема 11



Фосфорная кислота в сравнении с серной является менее активным катализатором. В ее присутствии алкилирование ароматических соединений спиртами или алкенами протекает при повышенных температурах, но с высокой селективностью. После регенерации кислоту можно использовать повторно [60].

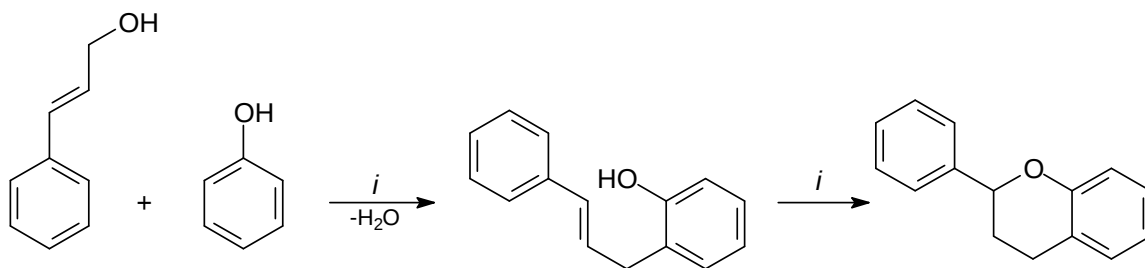
Высокой каталитической активностью обладает также пиррофосфорная кислота $H_4P_2O_7$, полифосфорная кислота $H_{n+2}P_nO_{3n+1}$, где $n > 3$ [60].

С использованием трифторуксусной кислоты получены диадамантил-производные гидрохинона и пирокатехина и их монометильных эфиров. Реакция проходит с высоким выходом при комнатной температуре [61].

Фтороводород как катализатор алкилирования обладает рядом достоинств: он не является окислителем, а поэтому не осмоляет углеводороды даже при высокой температуре, легко отделяется от реакционной массы, кроме того, низкая вязкость обеспечивает хорошее перемешивание и быстрое расслаивание реакционной массы, легко утилизируется. Однако большая летучесть и токсичность, коррозионная активность, способность катализировать процессы полимеризации и изомеризации ограничивает применение фтороводорода.

Каталитические свойства HF определяются двумя факторами: ярко выраженной кислотностью безводного HF и способностью к образованию комплексных соединений [60].

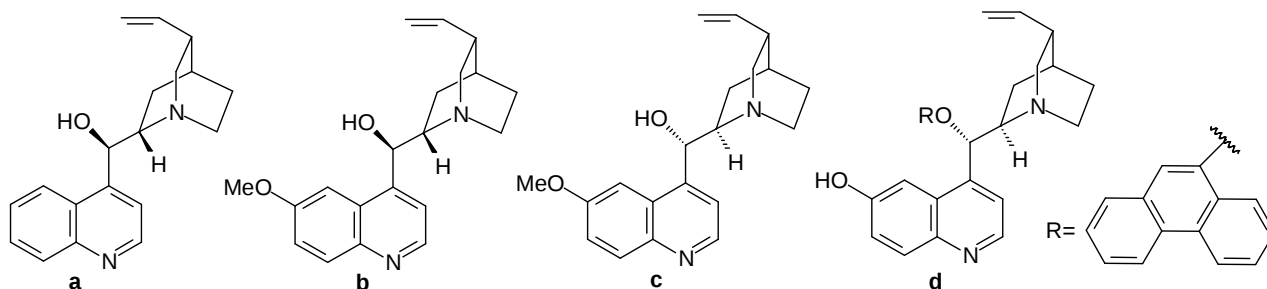
Разбавленные минеральные кислоты (например, 0.05 М HCl) оказались весьма эффективными для алкилирования фенола спиртами с легко уходящей гидроксильной группой (бензиловый, вторичный фенилэтиловый, циннамиловый) в гидротермальных условиях (150-200 °C). Эта разработка является элегантной альтернативой «обычному» алкилированию Фриделя-Крафтса: отказ от использования алкилхлоридов в качестве алкилирующих реагентов и отказ от кислот Льюиса и концентрированных минеральных кислот [62]. В присутствии разбавленной HCl при высокой конверсии (до 100%) выход моно-алкилированных продуктов составил 60-90%. Соотношение *орто*-/*пара*-изомеров – 1:1, в качестве побочных продуктов образуются диалкилфенолы. Следует отметить, что циннамиловый спирт на первом этапе образует типичный продукт алкилирования Фриделя-Крафтса *орто*-замещенный фенол, который далее претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием флавана (схема 12).



i: H₂O, 0.05 М НСl (водн.), 180 °С, 15 ч

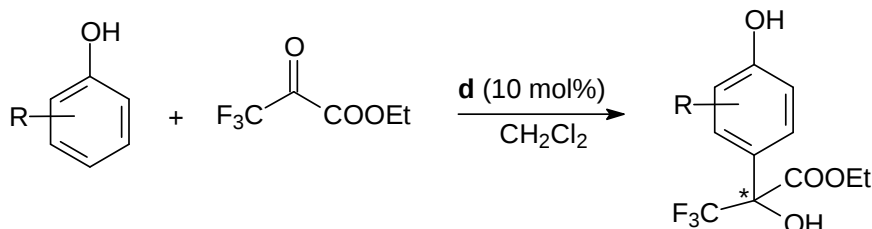
Протонные кислоты в качестве катализатора алкилирования ароматических соединений довольно часто используют в промышленности для получения пластификаторов и клеев на основе терпенофенолов [63,64]. Исследования взаимодействия фенола и камфена в присутствии минеральных кислот показали влияние природы кислоты и температуры на выход и состав основных продуктов реакции (фенилтерпеновый эфир и монотерпенофенолы). В присутствии H₂SO₄ при температуре 30-50 °С образуется преимущественно фенилтерпеновый эфир. При использовании HClO₄ температура кардинально меняет состав продуктов реакции. Так, при 30 °С соотношение фенилтерпеновый эфир:монотерпенофенолы составляет 91:9, а при 50 °С – 5:95. Похожая картина наблюдается и в случае, когда используется полифосфорная кислота: при температуре 10 °С соотношение 95:5, при 135 °С – 13:87. В ходе экспериментов отмечена высокая каталитическая селективность О-алкилирования фенолсульфо кислоты и нефтяных сульфокислот (контакт Петрова). При 50 °С соотношение фенилтерпеновый эфир:монотерпенофенолы составило 96:4 и 99:1 соответственно [63,64].

Сообщается об использовании алкалоидов хинного дерева (**a-d**) в качестве органических катализаторов энантиоселективного алкилирования Фриделя-Крафтса простых фенолов трифторпируватами в мягких условиях (температура от -40 до 25 °С) [65].



Продукты алкилирования – оптически активные CF₃-содержащие α-гидроксил-α-арил-карбоксилаты – получены с хорошим выходом (до 58-96%) и высокой энантиоселективностью (71-94% *ee*) при использовании катализатора **d** (схема 13).

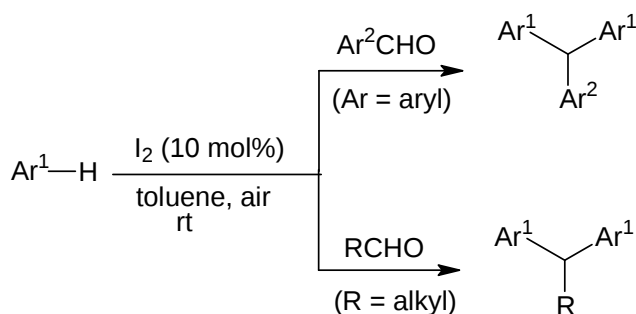
Схема 13



В этом случае, видимо, можно говорить о «самокатализе», исходный фенол выступает в качестве донора H⁺.

В органических и фармацевтических синтезах значительное внимание уделялось молекулярному йоду, благодаря его дешевизне, нетоксичности и экологичности. Кроме того, йод имеет высокую устойчивость к воздуху и влаге, может быть легко удален из реакционной системы. Все вышеуказанное и слабая кислотность способствует его использованию в различных органических реакциях в каталитических и стехиометрических количествах. В работе [66] доложено об алкилировании Фриделя-Крафтса электроно-насыщенных ароматических соединений ароматическими или енолизированными альдегидами в присутствии молекулярного йода с образованием триарилметанов или диарилалканов с высокими выходами (40-99%) в мягких условиях:

Схема 14



Реакция была изучена в различных органических растворителях, и установлено значительное влияние растворителя в реакции, катализируемой йодом. Наиболее

эффективными оказались толуол и дихлорметан в реакции с бензальдегидом, высокий выход (89%) диарилаканов был достигнут при использовании толуола.

1.3 Кислоты Льюиса – катализаторы алкилирования фенолов

Реакции, катализируемые кислотами Льюиса, проводят в гомогенной или гетерогенной системе с использованием различных органических растворителей, в том числе экологически-безопасных растворителей (ионных жидкостях) в широком диапазоне температур (от комнатной до суперкритической). Катализаторы представляют собой галогениды металлов, переходные металлы, комплексы переходных металлов. Исследования и разносторонний анализ по оптимизации выхода алкилирования монозамещенного бензола бензилхлоридом подтвердили, что тремя главными параметрами из пяти, контролирующими выход продуктов реакции, являются: 1) природа кислоты Льюиса; 2) количество катализатора; 3) температура реакции. Два других параметра – время реакции и соотношение реагентов [67].

Реакции в гомогенной системе.

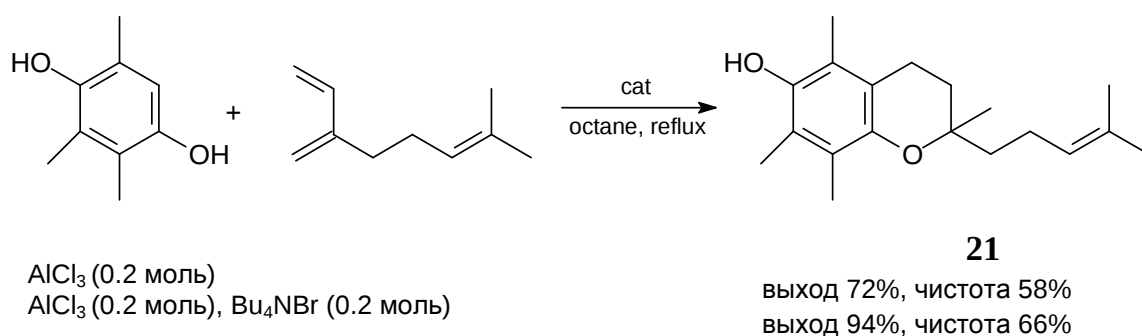
В реакциях алкилирования используют безводные сублимированные бромиды алюминия и галлия, пятифтористую сурьму, хлориды галлия, галогениды железа (III), SbCl_5 , SnCl_4 , ZnCl_2 , наиболее часто – AlCl_3 [68], а также в качестве катализатора используют соли фосфорной кислоты: VPO_4 , $\text{Zr}_3(\text{PO}_4)_4$, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, Na_3PO_4 , K_3PO_4 [60].

Представления о механизме реакции, где роль катализатора ограничивается образованием электрофильной алкильной или ацильной частицы без взаимодействия с ароматическим соединением, в настоящее время пересматривается. Квантово-химические расчеты аддуктов $\text{C}_6\text{H}_6\text{-BCl}_3$ $\text{C}_6\text{H}_6\text{-AlCl}_3$ в качестве модельных систем показали, что один ароматический углерод становится высоко нуклеофильным, тем самым способствуя атаке на него «зарождающихся» нуклеофилов [69].

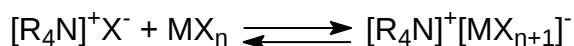
Было найдено, что галогениды тетраалкиламмония ускоряют алкилирование триметилгидрохинона мирценом, катализируемое кислотами Льюиса (в частности, AlCl_3) [70]. Новая каталитическая система, полученная из AlCl_3 и тетрабутил-аммонийбромидом – катализатора фазового переноса – приводит к значительному

увеличению выхода (84%) и чистоты хромана **21** (схема 15). Реакция с использованием хлорида алюминия проходит в суспензии. Для увеличения выхода целевого продукта добавлен катализатор фазового переноса (КФП) к смеси субстрата и кислоты Льюиса до получения гомогенной системы. Была изучена зависимость скорости реакции Фриделя-Крафтса и региоселективности в присутствии различных КФП. Выбор противоиона четвертичной аммониевой соли является важным фактором для высокой селективности и эффективности реакции. В то время как ионы F^- , Cl^- , BF_4^- , HSO_4^- вызывают снижение скорости реакции, ионы Br^- , I^- заметно её повышают. Адекватный выбор алкильного заместителя четвертичной аммониевой соли является необходимым для региоселективного начального протонирования мирцена. Использование длинноцепочечных алкильных заместителей приводит к удовлетворительному выходу и селективности реакции.

Схема 15



Авторы предполагают, что хлорид алюминия и четвертичный аммониевый галогенид образуют комплекс, который может быть ответственным за региоселективность данной реакции.

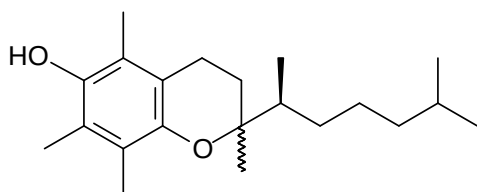
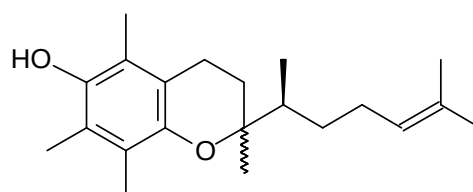


В неполярном растворителе образующийся комплекс может формировать обращенную мицеллу. Алкилирование, вероятно, проходит в такой мицелле и после завершения реакции, продукт может быть проэкстрагирован из мицеллы, тем самым предотвращается образование побочного трициклического продукта. Продемонстрировано использование данной каталитической системы для синтеза α -токоферола.

Бензилтриэтиламмоний хлорид использовался в качестве катализатора фазового переноса в алкилировании фенола 1-фенил-3,5-диметил-4-хлорметил-пиразолом [71].

Эфират трехфтористого бора применяли в качестве катализатора алкилирования фенолов продуктами дихлоркарбенирования бутадиена и изопрена [72]. С выходом до 50% были получены *орто*- и *пара*-изомеры (смесь 1:1) арил-*гем*-дихлорциклопропаны, которые представляют интерес как перспективные химические средства защиты растений.

С использованием $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ синтезированы оптически активные аналоги витамина Е на основе энантиомерно обогащенного дигидромирцена [73]. Конденсация триметилгидрохинона с виниловыми спиртами при катализе $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ проходила с выходами хроманов **22** и **23** 71 и 33% соответственно, в то время как в присутствии других кислот Льюиса они были ниже.

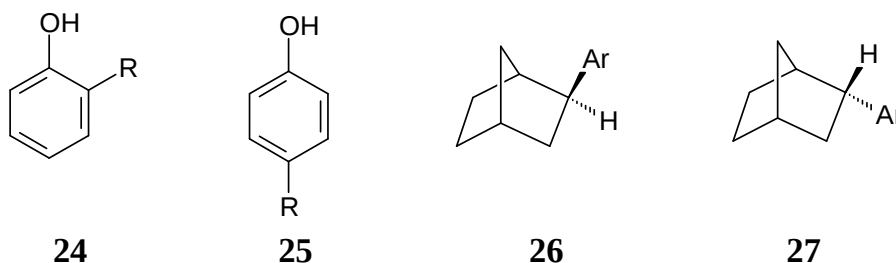
**22****23**

Трифлат скандия является эффективным катализатором бензилирования или аллилирования ароматических соединений соответствующими спиртами [74]. Характерной особенностью реакции является влияние только каталитических количеств $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. В отличие от большинства кислот Льюиса использование $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ не требует дополнительной осушки растворителя, возможно использование спиртов в качестве алкилирующих агентов, а также возможна регенерация и многократное использование данного катализатора.

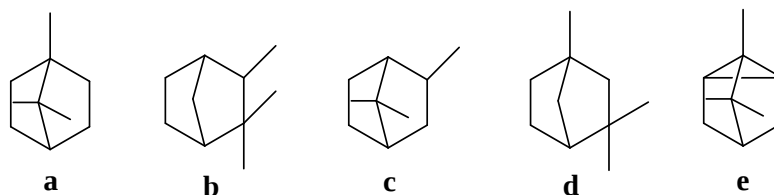
Алифатические и карбоциклические простые эфиры фенолов (анизол, гваякол, *n*-метоксифенол и т.п.) селективно с хорошим выходом получены путем алкилирования фенольного соединения (в частности, фенола, гидрохинона, пирокатехина, нафтола или им подобным) спиртами в газовой фазе в присутствии каталитически эффективных количеств ортофосфата трехвалентных редкоземельных металлов, например, лантана, церия или самария [75]. Возможно дополнительное использование щелочных или щелочноземельных металлов, предпочтительно цезия, кальцинирование катализатора ведут при 400-600 °С.

Кислоты Льюиса, также как и минеральные кислоты, давно и активно используются в качестве катализаторов синтеза терпенофенолов путем алкилирования фенолов, изомерных крезолов и нафтолов ациклическими и циклическими монотерпенами [8,10,76-86].

Состав продуктов алкилирования фенолов камфеном очень сложен вследствие широких возможностей проявления разных видов изомерии. В результате алкилирования можно ожидать появления изомеров (24, 25), отличающихся положением терпенового заместителя относительно фенольного гидроксила (*орто*- и *пара*-). Кроме того, из-за неоднозначности пространственного расположения оксиарильного остатка относительно мостика в бициклическом терпеновом радикале возможна так называемая *экзо-эндо*-изомерия (26 и 27 соответственно):



Каждый из изомеров положения (24, 25) может быть смесью изомеров с различным строением терпенового заместителя R. Возможно протекание многообразных скелетных перегруппировок камфена и образование в результате этого терпенофенолов с различной структурой терпенового заместителя [85]. Наиболее вероятным следует считать возникновение камфановой (**a**), изокамфановой (**b**), изоборнилановой (**c**), фенхановой (**d**) и, возможно, трицикленовой (**e**) структур заместителей:



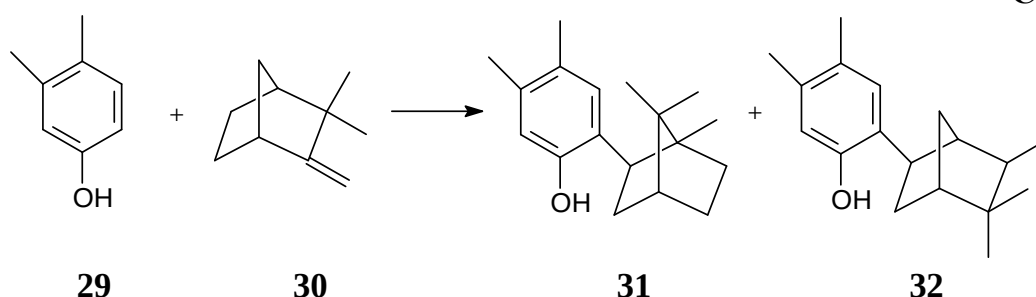
Были выделены изомерные *орто*- и *пара*-терпенофенолы с изоборнильным и изокамфильным строением терпенового заместителя, количественные соотношения между которыми изменяются в зависимости от природы применяемого катализатора.

Подобные исследования проводились другими авторами [10,86]. Демоль при алкилировании фенола камфеном в присутствии BF_3 в уксусной кислоте описал

образование не менее 9 изомерных терпенофенолов с различным типом замещения ароматического ядра и тремя разными терпеновыми фрагментами. Основными продуктами являются *o*- и *n*-изокамфенилфенолы, а также были выделены и описаны терпенофенолы с изоборнилным и фенхильным фрагментами. Установлено, что образуется <1% соответствующих *meta*-замещенных фенолов [10].

Склонность терпенов к изомеризации обуславливает выбор реакционных условий и катализаторов. Например, алкилирование ксиленола **29** камфеном **30** при 80 °С в присутствии кислот Льюиса (SnCl_4 , BF_3 , AlCl_3 , SbCl_5) ведет к образованию смеси 6-изоборнил-3,4-ксиленола **31** и 6-изокамфил-3,4-ксиленола **32** (схема 16) [87-90].

Схема 16



Для целевого получения ксиборнола (6-изоборнил-3,4-ксиленола), обладающего противомикробными свойствами [91], реакцию проводят в безводных растворителях при 0 °С и вместо 3,4-ксиленола используют его бензиловый эфир (предпочтительно) [92] или метиловый эфир [89].

Алкилирование фенола камфеном при комнатной температуре в присутствии полифосфорной кислоты завершается образованием *para*-изоборнилфенола [93].

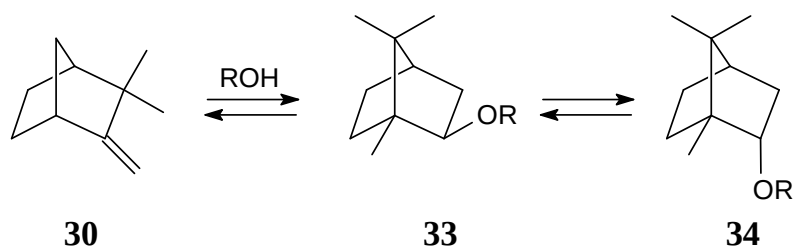
Пластификатор для клеев и резины 1,3-бис(4-гидроксифенол)-*para*-ментан может быть получен путем алкилирования фенолов (фенола, крезол или ксиленола) циклическими монотерпенами (лимоненом, дипентеном, α -пиненом, β -пиненом, терпиноленом или терпиненом) в присутствии BF_3 , соляной, серной или полифосфорной кислоты при температуре 40-160 °С [93].

Для объяснения высокой стереоспецифичности реакций и многообразия структур терпеновых заместителей в терпенофенолах были привлечены представления о неклассических карбокатионах, возникающих из камфена и норборнена. Эти представления разработаны на основе кинетических и стереохимических исследований реакций сольволиза, гидрогалогенирования,

галоидирования, гидратаций и других реакций бициклических монотерпеноидов [11,94-98].

Так при обработке камфена карбоксильными кислотами или спиртами основными продуктами являются эфиры изоборнила. При более жестких условиях и длительном времени реакции изначально полученные *экзо*-продукты **33** изомеризируются до наиболее термодинамически устойчивых производных борнила **34** (схема 17).

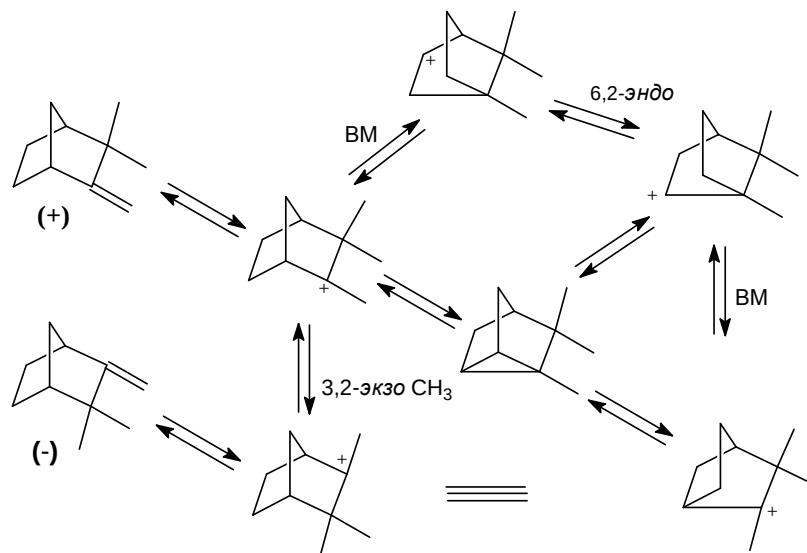
Схема 17



Система кольца камфена испытывает частичную рацемизацию в кислой среде, требуемой для этих реакций, особенно в условиях, необходимых для получения производных с борнильным фрагментом. Полная рацемизация возникает при нагревании камфена в присутствии каталитических величин кислот Льюиса или протонных кислот.

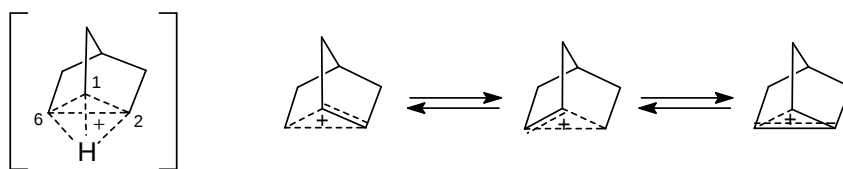
Было показано, что рацемизация камфена протекает через серию динамических многоступенчатых процессов, включающих *экзо*-3,2-метильный, *эндо*-6,2-гидридный сдвиги, образование и расщепление циклопропана [99-101]. Вклад от образования циклопропана незначительный по отношению к двум другим процессам (схема 18).

Схема 18



В обзоре [9] рассмотрены различные точки зрения на образование и роль так называемых «неклассических» карбокатионов. Дано определение «неклассического» иона, как «положительно заряженной частицы, обладающей минимумом свободной энергии при данных межъядерных расстояниях, в которой делокализация положительного заряда осуществляется с помощью многоцентровой молекулярной орбитали, образованной, по меньшей мере частично, σ -перекрыванием АО атомов, по крайней мере часть из которых не связана между собой σ -остовом».

Для объяснения структурных перегруппировок с участием промежуточного карбокатиона был предложен промежуточный нортрициклониевый ион, в котором атомы 1,2,6 полностью эквивалентны [9,102-104]. При этом образуется равновесная система неклассических мостиковых ионов:

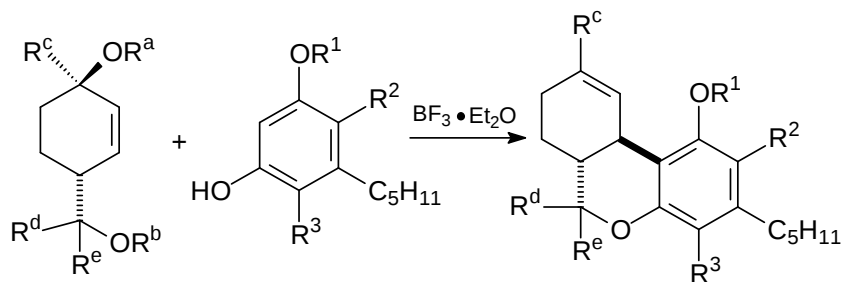


Структура подобных мостиковых катионов с делокализованным положительным зарядом отражает широкие возможности стереоспецифических 1,2- и 1,3-сдвигов углеродных и водородных атомов, приводящих к миграции электрофильных центров и к перестройке структуры (перегруппировка Вагнера-Меервейна, перегруппировка Наметкина, 1,3-гидридные и метильные сдвиги) [105].

Стереоспецифичность реакций и сопровождающих их перегруппировок может быть объяснена тем, что атака на электрофильные центры мостиковых ионов оказывается пространственно более предпочтительной со стороны, противоположной мостиковой связи, и может рассматриваться как своего рода бимолекулярная реакция S_N2 -типа. Жесткость реакционных условий, характер и размещение заместителей могут заметно влиять на ход перегруппировки бицикло [2.2.1]гептилкатионов [11].

Для синтеза производных каннабиноидных терпенофенолов (Δ^9 -тетрагидроканнабиолов) алкилировали различные производные фенолов (оливетолов) *n*-мент-2-ен-1,8-диолами в присутствии эфирата трехфтористого бора (схема 19) [106].

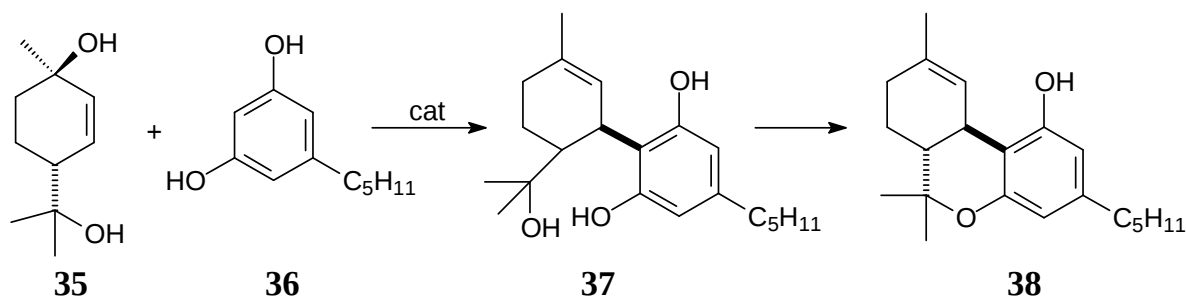
Схема 19



$R^a = \text{H, алкил-, арил-, ацил-, силил-}; R^b = \text{H, алкил-, арил-, ацил-}, R^c, R^d, R^e = \text{H, алкил- или замещенные алкил-группы. } R^1, R^2 = \text{H, OH, OR}^1 \text{ (R}^1 \text{ алкил-, арил-, ацил-, силил-; или фосфонаты), алкил- или замещенные алкил-группы, арил-, ацил-, галогениды, амины, нитраты, сульфонаты или фосфонаты.}$

Получение транс- Δ^9 -тетрагидроканнабиола по известному методу [107] с использованием в качестве катализатора кислот Льюиса, в частности ZnBr_2 , приводило к образованию смеси промежуточного продукта **37** и целевого соединения **38** (схема 20).

Схема 20



Это требовало проведения дополнительных стадий процесса: выделения фенола **37** и изомеризации его до Δ^9 -тетрагидроканнабиола с использованием галогенидов металлов. Кроме того, весьма нежелательно использование ZnBr_2 на последней стадии получения фармакологического вещества **38**. Поэтому было предложено переводить исходный диол в диэфир (предпочтительно в дифенилацетат) и проводить алкилирование оливетола в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ при -20°C [106]. Выход продукта **38** составил более 50%.

Галогениды металлов, способных существовать в двух валентных состояниях (галогениды или бромиды ртути, кобальта, молибдена, марганца, меди, свинца и олова) успешно применяются в алкилировании. В частности, взаимодействие фенола с аллилбромидом и CuCl_2 при температуре 150°C и давлении 30 атмосфер приводит к образованию смеси *орто*-, *пара*- и *мета*-аллилфенолов [108].

Аллилирование происходит в мягких условиях и селективно, если оно катализируется $\text{Cu}/\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ – замещение фенола проходит преимущественно в *орто*-положение [109]. Реакция должна идти в безводной среде, поскольку в присутствии воды аллильные субстраты дают аллильные спирты и биаллильные эфиры. Интересно отметить, что в данном случае не образуется феноксид меди, взаимодействие с которым аллилхлорида дает смесь аллилового эфира, *орто*- и *пара*-аллилфенолов.

Известно об успешном использовании ионных жидкостей на основе хлорида 1,1-диалкилимадазолия и хлорида индия(III) для алкилирования фенолов (фенола, *м*-, *п*-крезолов, пирокатехина) алкенами (пропен, диизобутен, 2-метилгепт-1-ен, изобутен) с высокой конверсией и селективностью [110]. Мольное содержание InCl_3 в каталитической системе $[\text{cation}]\text{Cl} : \text{InCl}_3$ составило $\chi=0.667$. Реакции проводили без использования растворителя, при нагреве до 100-130 °С. Было изучено влияние на конверсию и выход продуктов алкилирования времени реакции, строения исходного фенола, а также катионных компонент в ионных жидкостях. При алкилировании фенола и пирокатехина выход 4-замещенных фенолов составил 80-88%, для *мета*-крезола характерно образование смеси 2-, 4-, 2,6- и 4,6-алкил-3-метилфенолов. Было установлено, что катионный компонент в каталитической системе не оказывает существенное влияние на выход продуктов. Незначительно более высокие выходы были получены при использовании менее гидрофильных катионов.

В качестве кислот Льюиса отмечено применение комплексов молибдена(II) – $\text{Mo}(\text{CO})_5(\text{OTf})_2$, $[\text{Mo}(\text{CO})_4\text{Br}_2]_2$, $\text{Mo}(\text{CO})_3(\text{MeCN})_2(\text{SnCl}_3)\text{Cl}$ вместо дорогостоящих $\text{Pd}(0)$ катализаторов [111-114].

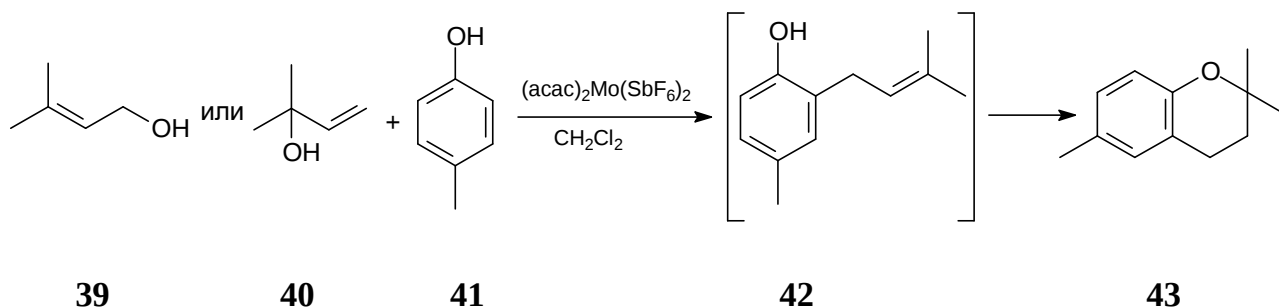
Реакции аллильного замещения в присутствии комплексов молибдена (II) проходят при комнатной температуре. Алкилирование фенола и анизол ациклическими и циклическими аллильными ацетатами (циннамилацетатом) с добавлением 2% комплекса $[\text{Mo}(\text{CO})_4\text{Br}_2]_2$ приводит, преимущественно, к *пара*-замещению (80-90%) [111]. Когда *пара*-положение блокировано, происходит исключительно *орто*-замещение. Однако в этом случае реакция идет медленно и дает невысокие выходы (30%). Более того, при увеличении времени реакции наблюдается электрофильная циклизация образующегося олефин-фенола в тех

случаях, когда при протонировании аллильной двойной связи может образовываться третичный карбокатион [112].

Взаимодействие фенола с циннамиловым спиртом при комнатной температуре в присутствии 2 моль% катализатора $(\text{асас})_2\text{Mo}(\text{SbF}_6)_2$ приводит к *пара*-замещенному циннамил фенолу с 58% выходом [115].

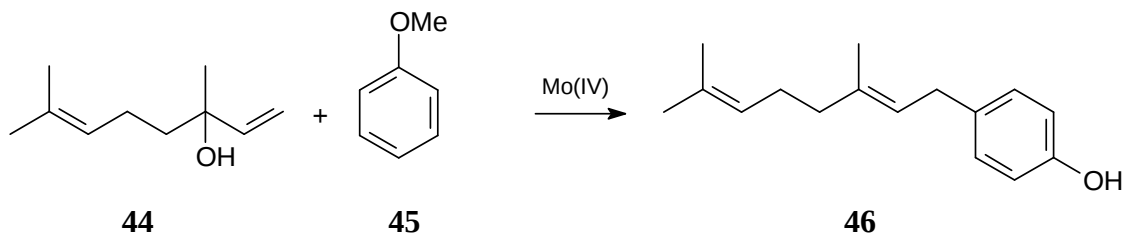
Для сравнения катализаторов – комплексов Mo(II) и Mo(IV) проводили алкилирование *пара*-крезола **41** пренильным спиртом **39** или **40** в присутствии 2% комплекса $(\text{асас})_2\text{Mo}(\text{SbF}_6)_2$ при комнатной температуре в CH_2Cl_2 в течение 24 часов (схема 21) [115].

Схема 21



Соединение **43** было выделено с выходом 28%. Третичный спирт **40** реагирует с выходом 46% целевого продукта и 5% интермедиата **42**. Присутствие катализатора Mo(IV) обеспечивает более высокую конверсию для данных субстратов, чем Mo(II) катализаторы. Реакция линалоола **44** с анизолом **45** была менее эффективна: в результате с 30% выходом получен *пара*-замещенный продукт **46** (схема 22).

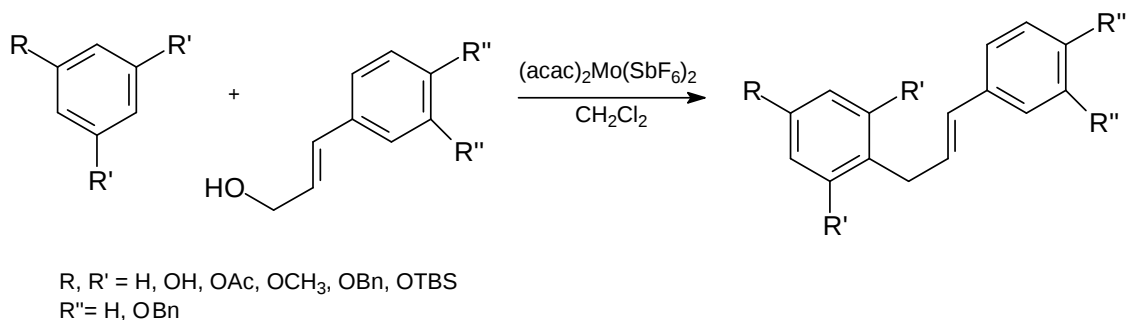
Схема 22



Гераниол и нерол (*trans*- и *cis*- аллильные изомеры) в этой же реакции давали в основном продукты отщепления и полимеризации. Комплексы Mo(IV) являются мягкими и селективными катализаторами Льюиса в реакции аллилирования электрононасыщенных ароматических соединений.

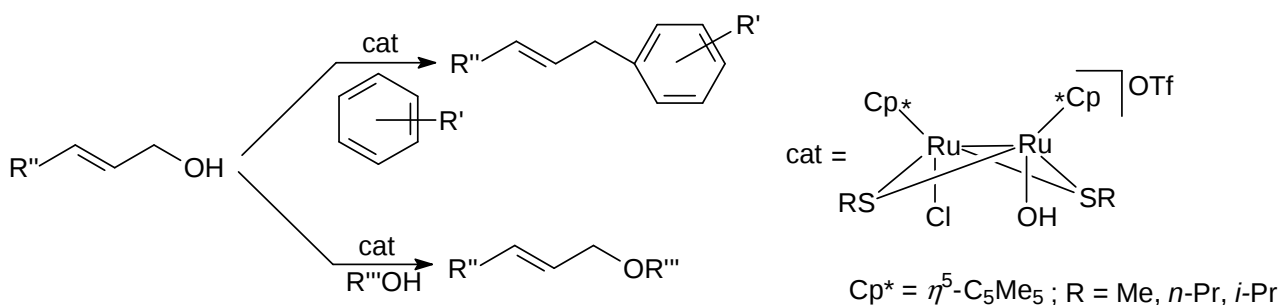
Для синтеза природных флаваноидов использовали стратегию, аналогичную описанной в литературе Малковым и сотр. [115]. В случае взаимодействия циннамилового спирта с фенолом в присутствии $(\text{acac})_2\text{Mo}(\text{SbF}_6)_2$ выход прекурсора природного флаваноида составил 22% (схема 23) [116]. Эффективное алкилирование флороглюцина в этих условиях возможно при использовании бензил- или *трет*-бутилметилсилилгрупп для защиты гидрокисельной группы.

Схема 23



Катионный тиолат-мостиковый комплекс дирутения (III, III) в количестве 5 моль% при температуре 83 °С катализирует реакцию взаимодействия циннамилового спирта и фенола (схема 24), вследствие чего с выходом 63% образуется смесь *орто*- и *пара*-замещенных фенолов (37 и 63% соответственно) [117]. Исследование пути аллилирования на примере взаимодействия ксилола и циннамилового спирта показало, что реакция протекает двумя способами: прямое аллилирование самим спиртом и аллилирование дициннамиловым эфиром, образующимся как интермедиат (схема 24).

Схема 24

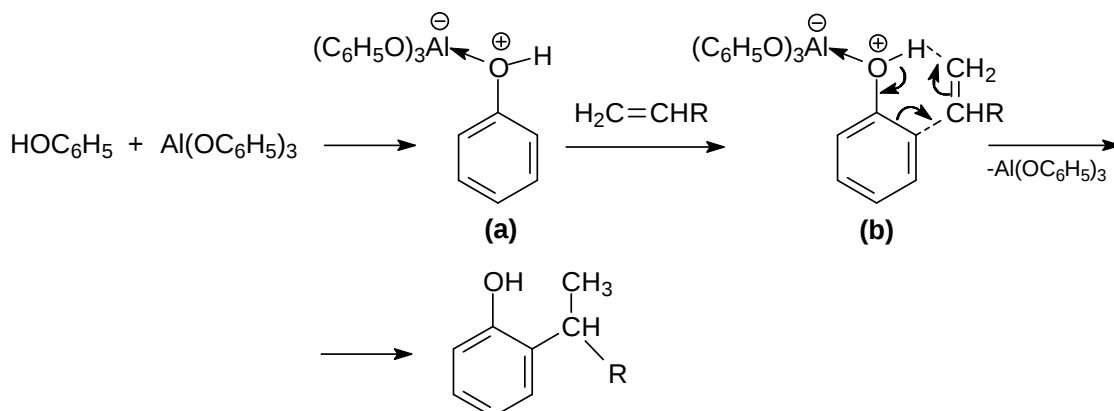


Фенолят алюминия. Алюминий содержащие катализаторы

Высокой селективностью *орто*-алкилирования фенолов обладают некоторые алюмоорганические гомогенные катализаторы, среди которых одним из наиболее активных является фенолят алюминия. Большое число работ посвящено исполь-

зованию соединений алюминия в реакциях алкилирования фенолов [8,79,80, 118-141]. В основном это феноксиды алюминия [118-120], а в качестве олефинов используются изобутеленовые фракции и 2-замещенные алкены [121-125]. При этом реакция проходит с высокой региоселективностью и хорошим выходом. Повышение конверсии и селективности наблюдается в неполярном углеводородном растворителе [124]. Для модификации алюминий содержащих катализаторов добавляют, как сокатализатор – полигалогенфенолы, которые имеют одинаковые или разные галогензаместители. Соотношение сокатализатор и алюминий используется в пределах 0.5:1–8:1. Фенолят алюминия при этом получают из фенола, подвергающегося алкилированию [125].

Для гомогенных алюмосодержащих катализаторов факторами, определяющими каталитическую активность и селективность, являются структура лигандов центрального иона Al, наличие определенных атомов или групп атомов, создающих конкурирующие кислотные (бренстедовские или льюисовские) центры (ОН или Hal), заполненность координационных сфер Al, заряд иона Al, сродство к электрону и др. Каталитическую активность также определяют фазовое состояние катализатора и реагентов, температура реакции, взаимное влияние реагентов и катализатора [126,127]. Кислотность $\text{Al}(\text{OC}_6\text{H}_5)_3$ связана не только с высокой электроотрицательностью кислорода, но и с довольно значительной электроотрицательностью углерода ароматического ядра. Для алюминия характерна координационная ненасыщенность и незанятость активных центров, что способствует образованию дополнительной координационной связи. Это имеет определенное значение на первой стадии реакции, когда $\text{Al}(\text{OC}_6\text{H}_5)_3$ проявляет свойства льюисовской кислоты, образуя координационную связь с кислородом фенола, при этом электронный заряд на атоме алюминия значительно увеличивается (комплекс **(a)** в схеме 25). Селективность действия $\text{Al}(\text{OPh})_3$ связывают с образованием шестичленного циклического переходного состояния, которое можно представить комплексом **(b)** [128] (схема 25).



Связь О-Н в комплексе **(b)**, моделирующем встраивание реагента в координационную сферу алюминиевого катализатора, ослабляется, соответственно увеличивается подвижность H^+ в группе ОН, т.е. происходит переход комплекса **(a)** от льюисовской кислотности к бренстедовской. Подвижность H^+ и прочность его связи с О-Н определяет два возможных пути реакции: 1) если H^+ связан слабо, то возможно протонирование олефина, т.е. появление иона карбония, с последующим образованием эфира и его изомеризацией в *орто*-алкилированный фенол; 2) если H^+ связан с комплексом прочно, то реакция идет по пути прямого алкилирования фенола. Для всех катализаторов рассматриваемой реакции весьма существенным является место локализации иона H^+ и энергия его связи с комплексом катализатор – фенол. Эти выводы были сделаны с привлечением результатов квантово-химических расчетов [126]. Кроме Al(OPh)_3 в рассматриваемой реакции используют AlCl(OPh)_2 , AlCl_3 , для которых также были проведены квантово-химические расчеты. Катализатор AlCl(OPh)_2 является более слабой льюисовской кислотой, чем Al(OPh)_3 , но более сильной, чем AlCl_3 (поскольку в каталитических процессах участвует димер Al_2Cl_6). Кроме того, в случае AlCl(OPh)_2 стерические препятствия для встраивания фенола в координационную сферу алюминия и взаимодействия с олефином уменьшаются. Большое значение для усиления льюисовской кислотности фенолятов алюминия имеет акцепторный характер ароматического ядра по π -электронам.

Исследовано алкилирование фенолов циклогексеном, октеном-1, стиролом в присутствии фенолятов алюминия Al(OPh)_3 и алюминиевой соли дифенилдитиофосфорной кислоты (ДТФА) группой сотрудников Киевского политехнического института [129-132]. Установлено, что ДТФА проявляет высокую

селективность и, в отличие от фенолята алюминия, сохраняет свою активность при длительном хранении [129,130]. Но, при использовании ДТФА при температурах ниже 200 °С выход продуктов реакции не превышает 20%, причем образуется значительное количество эфирных соединений. При повышении температуры до 200 °С выход замещенных фенолов значительно повышается при одновременном увеличении доли *орто*-изомеров. Кроме того, проведение алкилирования фенолов в присутствии ДТФА требует повышенного давления, а при температурах выше 200 °С в алкилате появляются продукты разложения катализатора, вследствие чего предпочтительнее оказалось использование фенолятов алюминия.

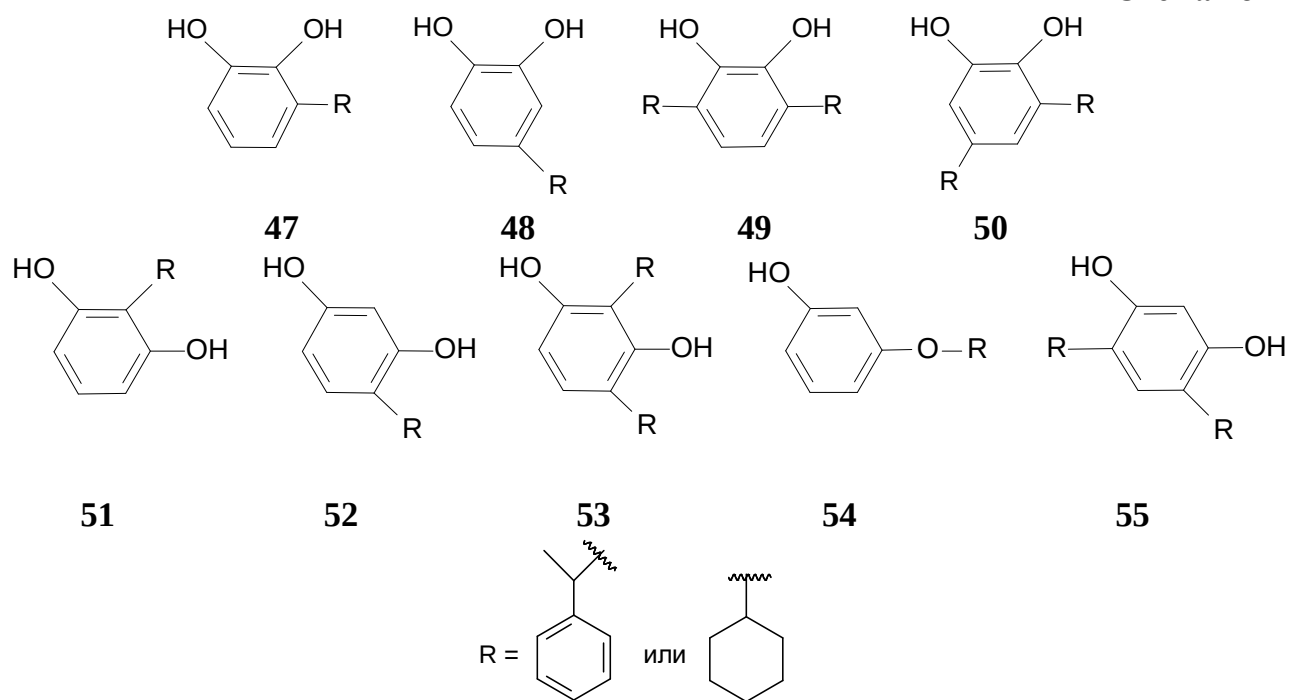
При алкилировании фенола циклогексеном в присутствии Al(OPh)_3 достаточно высок выход *о,о*-дициклогексилфенолов (27-35%). Однако моноциклогексилфенолы преобладают, их суммарный выход составляет 51-63%, при соотношении *орто*-/*пара*-изомеров – 5-8/1. Образуются незначительные количества (1.5-5%) *о,п*- и *о,м*-дициклогексилфенолов. Были подобраны условия [132], при которых достигнут максимальный выход *о,о*-дициклогексилфенола – 65%: соотношение фенол:олефин:катализатор 1:2:0,1, соответственно, при температуре 200 °С.

В работе [132] изучено алкилирование *о,п,м*-крезолов стиролом в присутствии крезолятов алюминия. В результате образуется смесь изомерных (α -метилбензил)крезолов, в составе которой преобладают продукты *орто*-алкилирования. Высокая селективность характерна для реакции *о*- и *п*-крезолов со стиролом, выход 2- или 6-(α -метилбензил)фенолов, соответственно, достигает 75%. Наиболее сложным изомерным составом характеризуется реакция *мета*-крезола со стиролом, в результате которой образуется смесь 2-, 6-, 4-(α -метилбензил)-3-метилфенолов. Кроме моноалкилированных крезолов во всех случаях получали дизамещенные фенолы, выход которых в значительной степени определялся молярным соотношением исходных компонентов.

Феноксиды металлов, включая фенолят алюминия, известные как *орто*-ориентирующие катализаторы, мало изучены в реакциях алкилирования двухатомных фенолов и их эфиров. В работах [133,134] исследовано взаимодействие пирокатехина и резорцина с циклогексеном и стиролом в присутствии Al(OPh)_3 . Выходы продуктов реакции существенно зависят от условий

реакции. Для пирокатехина характерно снижение селективности алкилирования, т.к. пирокатехин, по сравнению с фенолом, более активно взаимодействует с электрофильными агентами, вероятность замещения последними различных положений ядра при условии несогласованной ориентации заместителей увеличивается. При повышении температуры реакции возрастает содержание соединений **48** и **50**, однако общий выход продуктов алкилирования снижается вследствие смолообразования.

Схема 26

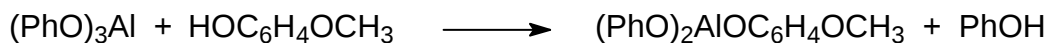


Вследствие согласованной ориентации гидроксигрупп резорцина реакция завершается значительно быстрее, чем в случае пирокатехина, и характеризуется более сложным изомерным составом продуктов реакции [134]. При взаимодействии с циклогексеном при 180-200 °С сравнительно высок (до 35%) выход продукта О-алкилирования **54**, в то время как суммарный выход продуктов С-алкилирования не превышает 50%. При повышении температуры до 230 °С резко снижается содержание соединения **54** при одновременном увеличении выхода циклогексилрезорцинов. Следует отметить, что даже в условиях значительного избытка резорцина по отношению к циклогексену достаточно высок выход дицилогексилрезорцинов (до 12%).

Взаимодействие пирокатехина со стиролом в присутствии $Al(OPh)_3$ протекает уже при 130-140 °С с максимальным выходом продуктов *орто*-алкилирования. По-

вышение температуры способствуют возрастанию содержания продуктов *пара*-алкилирования. При алкилировании стиролом изомерный состав значительно меньше зависит от условий опыта, т.к. во многом определяется стерическими затруднениями, препятствующими вступлению объемистого α -метилбензильного радикала между двумя оксигруппами резорцина. При избытке резорцина преобладает соединение **52**, максимальный выход которого 79%. Увеличение количества стирола приводит к быстрому возрастанию содержания в алкilate соединения **55** до 60%.

Следует отметить, что использование Al(OPh)_3 при алкилировании двухатомных фенолов сопровождается изменением состава самого катализатора, что связано с реакцией обмена феноксидных групп:



Вследствие этого, продукты реакции содержат соответствующие алкилфенолы, что является крайне нежелательным.

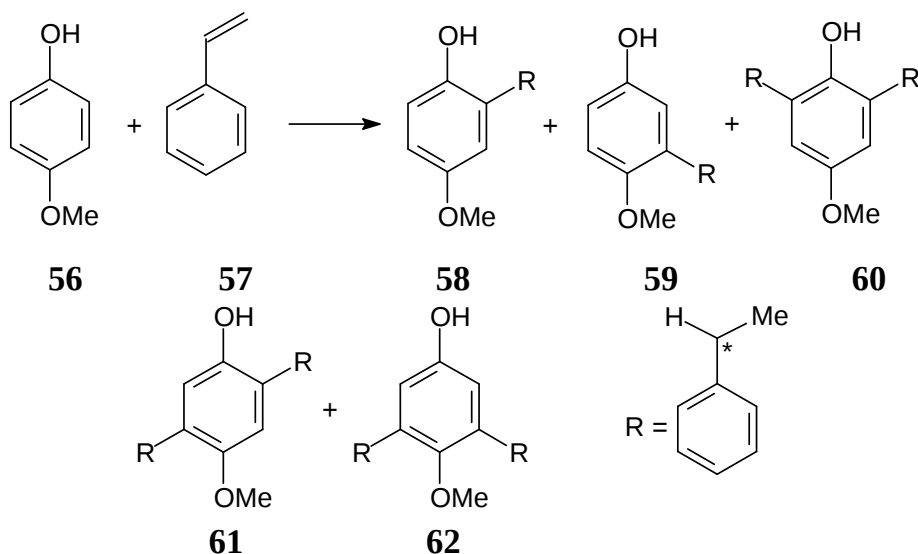
Показано, что применение в качестве катализатора трис-4-метоксифенолята алюминия не сопровождается появлением в реакционной смеси производных фенола, но он не может быть использован многократно.

Имеются данные, что феноксиалюмоксаны образуются из Al(OPh)_3 в процессе реакции:

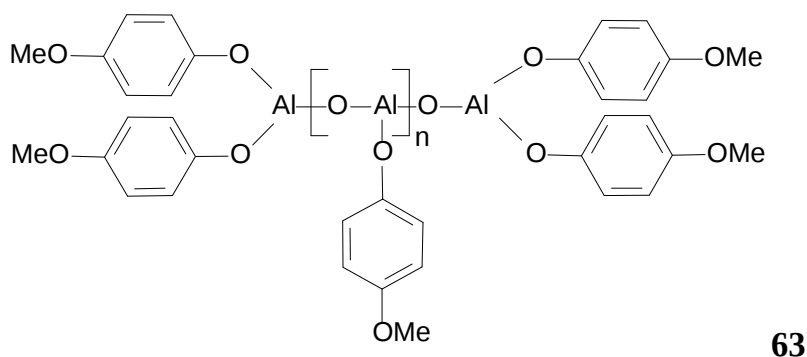


В работе [135] изучены новые олигомерные соединения – (4-метоксифенокси)алюмоксаны различной молекулярной массы – в качестве катализаторов алкилирования 4-метоксифенола **56** стиролом **57** (схема 27). Скорость реакции алкилирования высока и полная конверсия стирола при 140 °C завершается за 15-30 минут.

Изменение мольных соотношений реагентов не меняет общего суммарного содержания соединений **58** и **60** (93-98%), поэтому таким образом можно достичь преимущественного получения этих соединений. Оптимальным количеством катализатора является 0.5 мас.% алюминия в расчете на реагенты.



Феноксидалюмоксаны являются активными *орто*-ориентирующими по отношению к гидроксильной группе катализаторами, поэтому основными продуктами этой реакции являются 2- и 2,6-(α -метилбензил)-4-МФ. При прочих равных условиях число атомов алюминия в алюмоксанах **63** практически не влияет на изомерный состав алкилата и активность катализатора.



В работах [8,138-141] исследовано алкилирование фенолов бициклическими монотерпенами при использовании в качестве катализатора фенолята алюминия.

При алкилировании фенола камфеном в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ основным продуктом реакции становится *орто*-изоборнилфенол (76%).

Результаты, полученные при исследовании состава и строения продуктов алкилирования фенола камфеном, полностью подтвердились данными аналогичных исследований реакций камфена с изомерными крезолами [79], ксиленолами, гваяколом [8]. Общим итогом является вывод, что при

алкилировании фенолов камфеном образуются исключительно *экзо*-терпенофенолы [8].

Авторы [8,79,136-140] считают, что состав продуктов алкилирования качественно мало зависит от природы катализатора, тогда как соотношение продуктов может меняться в широких пределах. При любом катализаторе увеличение его количества, температуры и продолжительности реакции приводит к уменьшению образования фенилтерпеновых эфиров, к увеличению содержания *пара*-терпенофенолов за счёт *орто*-терпенофенолов и к увеличению содержания изокамфилфенолов за счёт изоборнилфенолов.

С повышением температуры в соответствии с данными о термодинамической устойчивости изомеров [8] усиливается протекание изомеризационных процессов в направлении *орто* → *пара* → *мета*. Также происходит разложение монотерпенофенолов до исходных фенолов и обратная реакция с образованием дитерпенофенолов. Кроме того, даже при отсутствии процессов изомеризации, приводящих к изменению положения терпенового заместителя в ароматическом ядре, не исключена возможность изменения структуры терпенового заместителя вследствие перегруппировок, вызванных отщеплением гидрид-иона.

1.4 Гетерогенный катализ

Сегодняшний интерес к «зеленой химии» способствует развитию гетерогенного катализа. Гетерогенный катализ является привлекательной альтернативой гомогенным катализаторам, поскольку имеет ряд преимуществ: технологичность процесса, возможность избежать дезактивации катализатора путем гидролиза, упрощение обработки реакционной смеси (фильтрация и промывка), оптимизация хемо-, регио- и стереоселективности.

В качестве гетерогенных катализаторов алкилирования Фриделя-Крафтса используются цеолиты, катионообменные смолы, микрофильтры, катализаторы на основе глины, обработанные кислотой оксиды металлов и гетерополиоксиды.

Выявлены закономерности региоселективности реакции от кислотности применяемого катализатора и температурного режима. Мягкий кислотный катализатор способствует процессу *О*-алкилирования. Присутствие фенольной гидроксильной группы в ароматическом цикле направляет реакцию по пути *орто*-

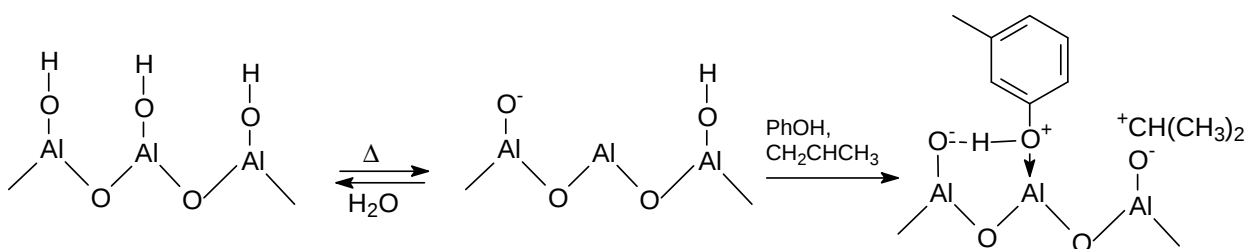
замещения, однако возможна изомеризация в *пара*-замещенный продукт, особенно в умеренно кислой среде [142]. Катализ сильными кислотами приводит к образованию 2,4-диалкилфенола, который при высокой температуре изомеризуется в *мета*-замещенный фенол [143].

1.4.1 Металлы. Оксиды металлов

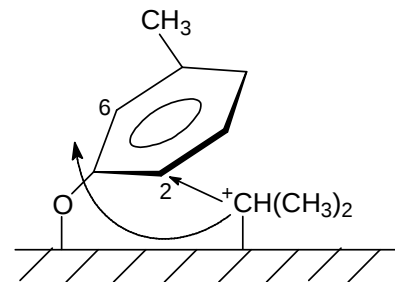
Для акилирования фенола спиртами часто применяют катализаторы, содержащие металл, оксид металла или комплекс металла. Оксиды металлов в индивидуальном виде или в виде смесей используются в химических синтезах в качестве твердых катализаторов из-за их коммерческой доступности, простоте получения, устойчивости при хранении.

В патенте [144] в качестве катализатора для *орто*-алкилирования фенола рассматривается алюминий, реакция идет при температуре 345 °С, наблюдается не очень высокая конверсия исходного фенола, в значительных количествах образуются *мета*- и *пара*-алкилированные продукты.

Для алкилирования *мета*-крезола пропиленом был использован в качестве катализатора γ - Al_2O_3 [145]. Реакцию проводили в проточной системе при атмосферном давлении. Было обнаружено, что основным продуктом алкилирования является тимол, каталитическая активность зависит от температуры и атмосферы прокаливания катализатора, а селективность относительно тимола постоянная (90%) при температуре реакционной смеси 250 °С. Кроме того, путем подавления активных центров катализатора сильными кислотами и основаниями было показано, что в алкилировании участвуют как кислотные центры Льюиса (поверхностный Al), так и соседние кислотные центры (поверхностные гидроксильные группы) оксида алюминия. Был предложен механизм, согласно которому *мета*-крезол адсорбируется на Льюисовских кислотных центрах, а пропилен на соседних кислотных центрах Бренстеда.



Большинство изопропилкарбокатионов атакуют *орто*-положения адсорбированного *мета*-крезола, поскольку 2- и 6-позиции ближе к поверхности. Однако атака положения 6 может быть затруднена вследствие стерических препятствий со стороны метильной группы крезол, поэтому пропилен предпочтительно внедряется по 2-положению и тимол селективно образуется.



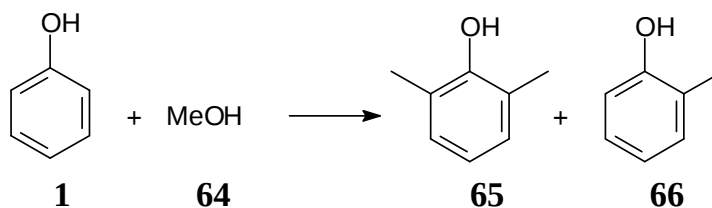
А. Колка с соавт. объясняют высокую селективность жидкофазного *орто*-алкилирования с точки зрения промежуточного образования феноксида алюминия [128,146].

Применение оксида магния, нанесенного на органический полимерный (например, целлюлоза) носитель, способствует селективному *орто*-алкилированию с высокими выходами и конверсией, однако процесс проходит при высокой температуре – 400-460 °С в паровой фазе [147].

Применение индивидуальных оксидов как катализаторов алкилирования не было оправдано вследствие их низкой кислотности. Введение в их состав добавок других оксидов, а также кислотная обработка способствовали увеличению количества и силы кислотных центров.

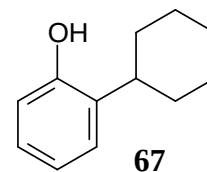
Было показано, что сульфатная обработка ZrO_2 , TiO_2 , SnO_2 , Fe_2O_3 , HfO_2 , значительно увеличивает их поверхностную кислотность и каталитическую активность в реакциях с участием карбониевых ионов [148-153]. Кислотная сила получаемых катализаторов может контролироваться изменением электроотрицательности металла [154-156], а также созданием полиметаллических систем [157]. На таких катализаторах присутствуют как льюисовские так и бренстедовские кислотные центры, сохраняющие стабильность при температурах до 600 °С [158].

Ряд смешанных оксидов исследовался для алкилирования фенола **1** метанолом **64** [159,160]. Высокая *орто*-селективность была найдена в случае использования $TiO_2 \cdot ZnO$, однако конверсия при этом составляла 33% (схема 28).



В этой же реакции в качестве катализаторов был исследован ряд оксидов TiO_2 (в фазах анатаз и рутил), SiO_2 , MgO [161], а также ZrO_2 [162] с нанесенным на них в различных количествах V_2O_5 .

Для синтеза *o*-циклогексилфенола **67** использовали $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ и суперкритический диоксид углерода (scCO_2) как экологически чистую реакционную среду [163]. В качестве алкилирующего реагента использовали циклогексен, который получали на первой стадии *in situ* путем дегидратации циклогексанола (более дешевого реагента) с использованием того же катализатора. Алкилирование фенола циклогексеном над $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ дает высокую конверсию и селективность относительно 2-циклогексилфенола, тогда как алкилирование циклогексаноном показывает снижение конверсии и селективности в результате деактивации катализатора водой, выделяющейся в ходе реакции. Кроме того, авторы показали, что scCO_2 играет немаловажную роль в процессе, значительно увеличивая выход и селективность.

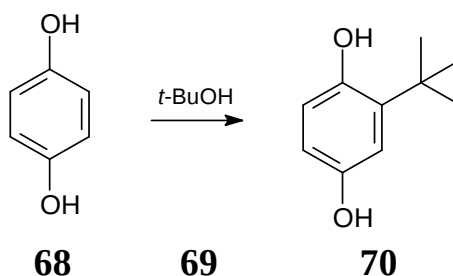


Катализатор WO_3/ZrO_2 , исследованный в алкилировании фенола 1-додеценом [164] и *o*-ксилола стиролом [165] при достаточно низких температурах (порядка 100-120 °C) показал высокую селективность в отношении С-алкилированных продуктов.

Активность ряда сульфатированных оксидов металлов исследована в алкилировании гидрохинона **68** *трет*-бутанолом **69** (схема 29) [158]. Из всех исследованных катализаторов только с использованием сульфатированного оксида олова авторам удалось получить 2-*трет*-бутилгидрохинон **70** с максимальным выходом. Сульфатированные оксиды титана и железа, при примерно равном уровне конверсии с $\text{SO}_4^{2-}/\text{SnO}_2$, оказались менее селективными катализаторами, что и послужило причиной низкого выхода *орто*-алкилированного гидрохинона. Основным предполагаемым объяснением данного поведения являются

окислительно-восстановительные свойства данных катализаторов, которые способствуют образованию 2,5-ди-*трет*-бутилбензохинона.

Схема 29



Каталитическая активность остальных использованных оксидов оказалась значительно меньшей в отношении С-алкилирования, однако, О-алкилирование протекало с близкой к 100% селективностью, но крайне низкой конверсией. Уменьшение активности катализаторов в алкилировании происходит в ряду: $\text{SO}_4^{2-}/\text{SnO}_2 > \text{SO}_4^{2-}/\text{TiO}_2 \approx \text{SO}_4^{2-}/\text{Fe}_2\text{O}_3 > \text{SO}_4^{2-}/\text{Al}_2\text{O}_3 \gg \text{SO}_4^{2-}/\text{MgO}$, $\text{SO}_4^{2-}/\text{MnO} > \text{SO}_4^{2-}/\text{NiO}$, $\text{SO}_4^{2-}/\text{CuO}$, $\text{SO}_4^{2-}/\text{ZnO}$, $\text{SO}_4^{2-}/\text{CaO}$, $\text{SO}_4^{2-}/\text{BaO}$. Проведенная оптимизация условий алкилирования способствовала получению 2-*трет*-бутилгидрохинона **77** с выходом 65% и конверсией гидрохинона 96% в присутствии $\text{SO}_4^{2-}/\text{SnO}_2$ прокаленного при 350 °C [158].

Широкое применение в различных органических реакциях, в том числе и реакциях алкилирования [152,166-169], нашел сульфатированный оксид циркония благодаря своей уникальной структуре поверхности.

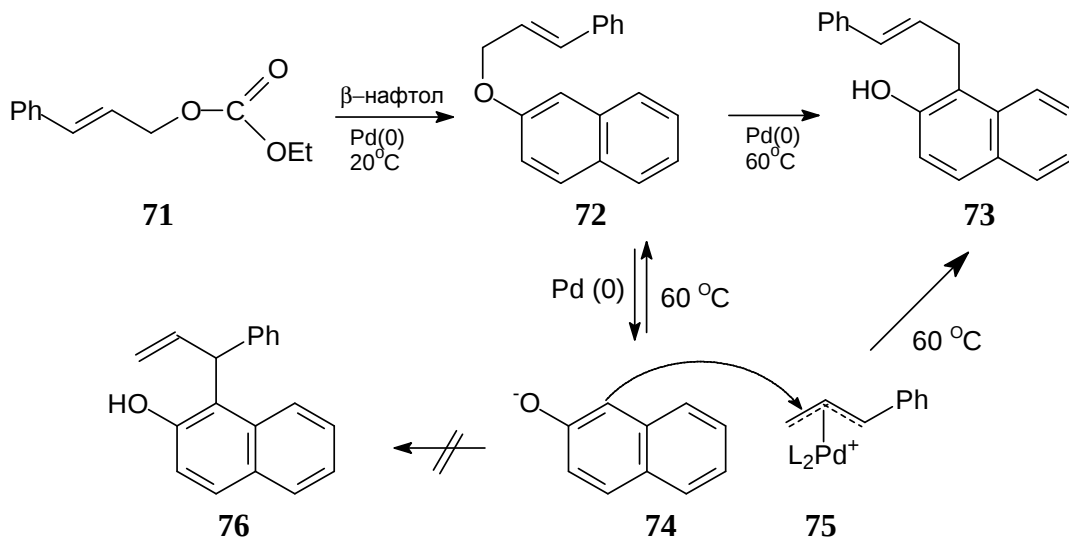
Особенностью алкилирования фенола аллилхлоридом с участием каталитического количества индия в присутствии молекулярных сит $\text{CaCO}_3/4\text{\AA}$ является преимущественное *пара*-замещение ароматического ядра (соотношение *орто*-/*пара*-изомеров = 1/3) [170]. Реакцию проводили при температуре 70-80 °C в течение 2-7 часов. Предполагается, что индий действует как кислота Льюиса, не образуя хлорпроизводные InCl_6 и InCl_3 . Молекулярные сита $\text{CaCO}_3/4\text{\AA}$ используют для связывания HCl и воды, которые выделяются в ходе реакции.

При алкилировании ароматических соединений часто применяют хорошо известную методику реакций электрофильного замещения, катализируемых $\text{Pd}(0)$ [171-173].

Реакции аллильного замещения в присутствии $\text{Pd}(0)$ проходят с образованием С-С связей. Однако на примере алкилирования β -нафтола циннамилкарбонатом

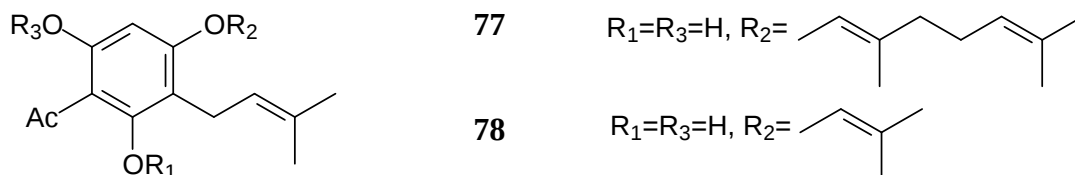
при 20 °С показано [171], что с 41%-ным выходом образуется арилаллиловый эфир (схема 30) **72**, который при повышении температуры до 60 °С преобразуется в продукт **73**.

Схема 30



В этом случае перегруппировка Кляйзена не происходит (соединение **76** не образуется). В соответствии с интерпретацией Sinou с сотрудниками, ArO^- является в присутствии $\text{Pd}(0)$ уходящей группой, что способствует образованию π -аллильного комплекса **75** и нафтоксида **74** (схема 30), взаимодействие которых дает соединение **73**.

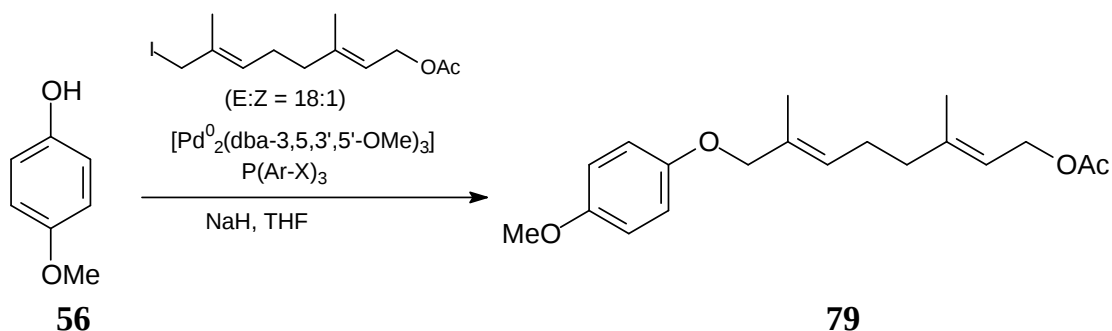
При использовании Pd в реакции соответствующего йодацетофенона с пропаргиловым спиртом синтезированы пренилфенолы: 4'-геранилокси-2',6'-дигидрокси-3'-(3-метил-2-бутенил)ацетофенона **77** и 4'-(3-метил-2-бутенилокси)-2',6'-дигидрокси-3'-(3-метил-2-бутенил)ацетофенона **78** [172].



Комплексы трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) в сочетании с различными фосфиновыми лигандами были исследованы в реакции 4-метоксифенола с дифункциональными аллильными галогенидами (схема 31). Реакции проводили с NaNH при катализе $[\text{Pd}_2^0(\text{dba}-3,5,3',5'\text{-OMe})]$ как источнике $\text{Pd}(0)$. Каталитические системы $\text{Pd}(0)$ на основе простых фосфиновых лигандов (PPh_3 , $\text{P}(4\text{-FC}_6\text{H}_4)_3$, $\text{P}(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_3$, $\text{P}(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_3$) отличаются высокой реакционной

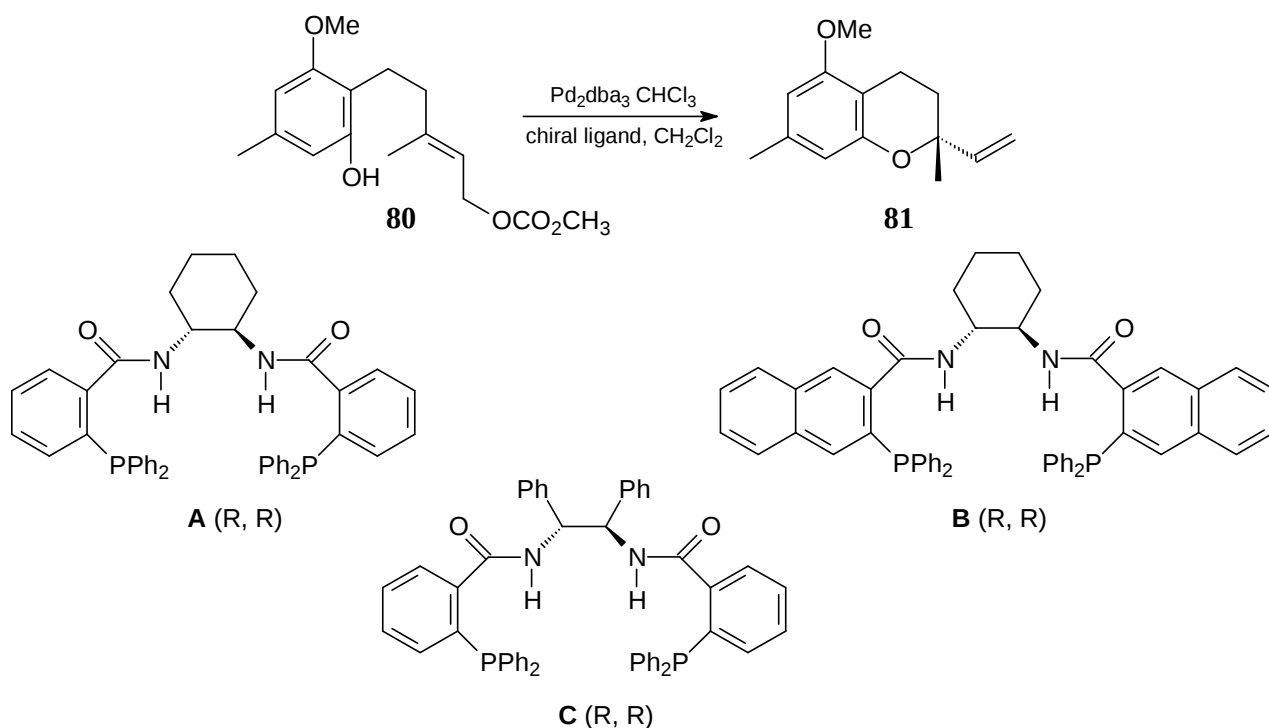
способностью и полным регио- и стереоконтролем. Лиганд $P(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_3$ определен как наиболее эффективный [174].

Схема 31



Катализируемое Pd внутримолекулярное асимметричное аллильное алкилирование фенола является эффективной стратегией построения аллильной связи C-O, приводящей в результате к хиральным хроманам (~98% *ee*) (схема 32).

Схема 32

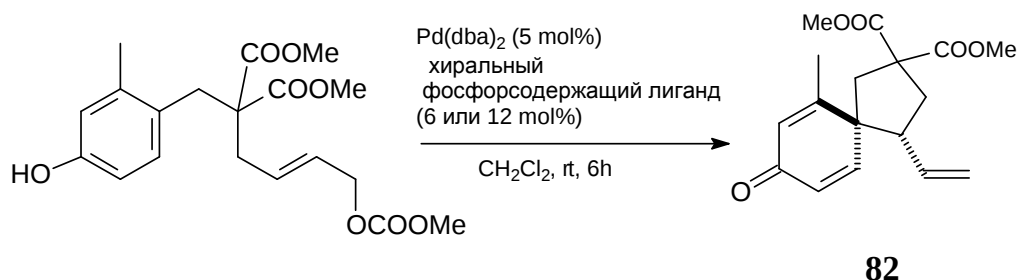


Эта методика привела к энантиоселективному синтезу витамина E, первому полному энантиоселективному синтезу (+)-*clusifoliol* [175]. В работе изучено влияние лиганда (A-C) и различных добавок на выход и *ee* реакции. Без любых добавок в присутствии 2моль% Pd_2dba_3 в $CHCl_3$ и 6 моль% лиганда A фенол **80** дает с 95% выходом хроман **81**, но *ee* преобладающего S-хромана составило только 14%. Добавление 1 экв. триэтиламина незначительно увеличивает *ee* S-хромана,

однако добавление 1 экв. АсОН приводит к образованию *R*-хромана. Оптимизация условий позволила получать *R*-хроман с 94% выходом и 84% *ee*.

Разработан новый каталитический метод асимметрического синтеза спироциклогексадиенонов с использованием внутримолекулярного Pd-катализируемого *inco*-Фриделя-Крафтса аллилирования фенола (схема 33) [176]. В качестве катализатора использовали 5 моль% Pd(dba)₂. Проведение реакции с использованием 6 моль% хиральных фосфорсодержащих лигандов и 1 эквивалента Li₂CO₃ спироциклогексадиеноны **82** были получены с отличным выходом (76-100%) и высокими значениями *ee*.

Схема 33



1.4.2 Катиониты

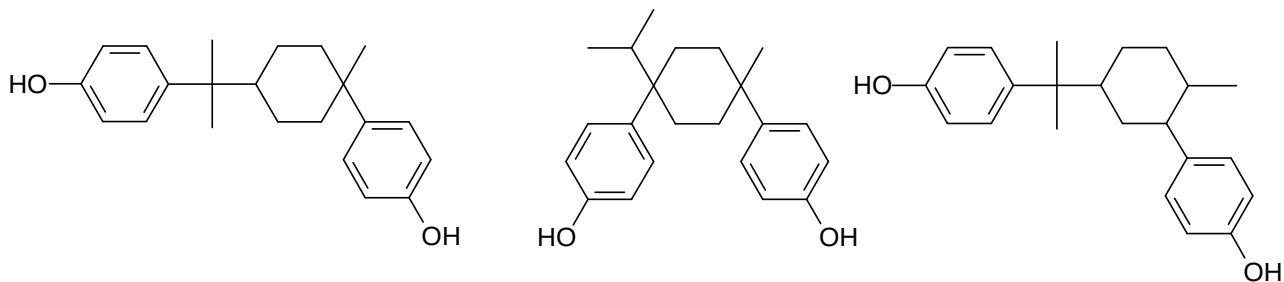
Катиониты представляют собой гетерополикислоты, состоящие из полимерной матрицы (чаще всего полистирольной) и катиногенных групп (-SO₃H, -COOH, -PO₃H, -AsO₃H₂). Активность катализатора определяется свойствами полимерной основы, степенью замещения кислотными группами, площадью катализатора, его пористостью, термической стабильностью и кислотностью.

Сульфокатионитные катализаторы часто привлекаются в процессах алкилирования фенолов олефинами, но они являются дорогостоящими и труднодоступными химическими продуктами, так как методы их получения многостадийны и требуют использования синтетических полимеров. Однако применение катионообменных смол почти полностью заменило H₂SO₄ и BF₃ каталитические системы. Работы касаются важного процесса синтеза аллилароматических соединений без необходимости получения интермедиатов, подобных образующимся в реакции Кляйзена или Гриньяра.

Взаимодействие фенола и аллильного спирта при температуре 40-125 °C с использованием кислотных ионообменных смол (Amberlite IR-120 и Dowex 50, Duolite C-3, Duolite C-25), имеющих сильные кислотные группы: сульфатные или

метиленсульфатные, дает с 30% выходом *орто*-аллилфенол [177,178]. Указанные катализаторы нерастворимы в реакционных растворителях и стабильны при 125 °С. В использовании обычных катионообменных смол (например, Amberlyst®–15, -16) главной проблемой остается деактивация катализатора, так как реакция проводится при температуре близкой к температуре отщепления кислотных групп (>110 °С). Разработан высокотемпературный сульфокатионит Amberlyst 70 (190 °С – максимальная рабочая температура), который был протестирован в качестве катализатора алкилирования фенолов первичными спиртами при 100 °С. В результате 91%-ой конверсии 2-октил-1-додеканола получен *пара*-замещенный фенол (выход 96%) [179].

Ионообменная смола Amberlite-118 при 100 °С приводит к образованию целого набора терпенофенолов при взаимодействии фенола с циклическими монотерпенами (3-кареном, α -пиненом, лимоненом и сабиненом). Характерным направлением этой реакции является образование *n,n*-бисфенолов с ментановой структурой терпенового фрагмента [180]:



Для катализа алкилирования предложен композит – 13 вес.% катионообменной смолы фирмы Nafion® на поверхности SiO₂, преимущество которого является повышенная термическая устойчивость (до 250 °С) и селективность при С-алкилировании. При использовании указанного катализатора при алкилировании *пара*-крезола изобутиеном в мягких условиях конверсия достигла 80% [181].

Российскими учеными [182] разработаны термостойкие высококислотные сульфокатионитные катализаторы, содержащие, предпочтительно (до 100%), ароматические группы, имеющие как минимум две группы –SO₂OH. Предлагается использование этих катализаторов в кислотно-катализируемых реакциях при температуре до 180 °С. В частности, алкилирование бензола смесью 2-бутенов с

участием данного катализатора дает конверсию бутенов 99% при температуре 130-150 °С.

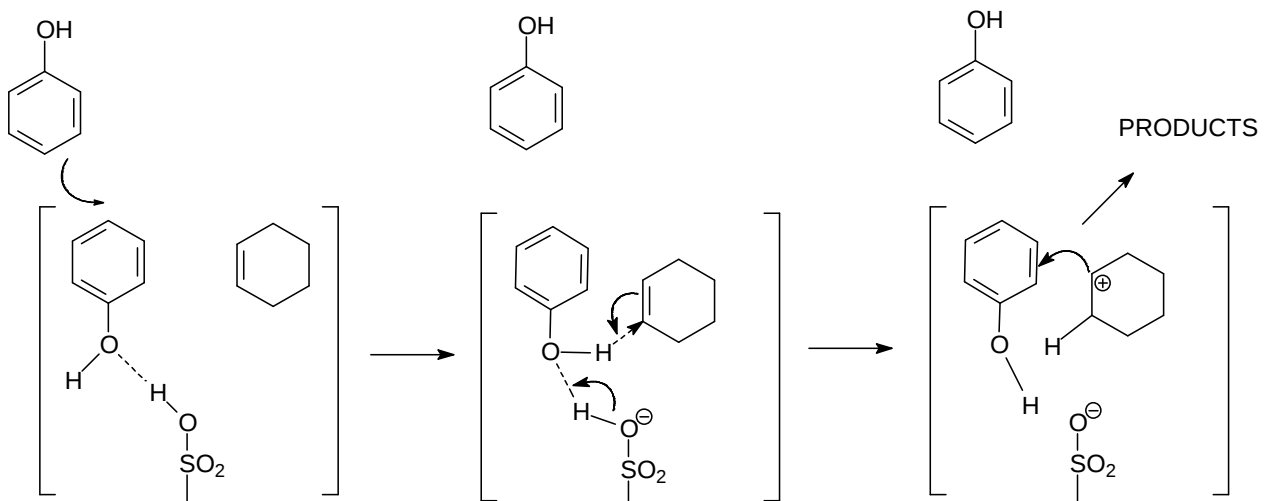
Для получения 2,4-дизамещенных фенолов предложено использовать гетерогенный катализатор [183], который состоит из стирол-дивинилбензольной смолы макросетчатой структуры, имеющей кислотные функциональные группы – SO_3^- . Кислотный твердый катализатор модифицировали феноксидом алюминия: $(\text{смола})_m\text{Al}(-\text{OC}_6\text{R}_5)_n$, где $n=2-3$, $m=1-2$, R-алкил, циклоалкил, арилалкил. Реакцию проводили при нагревании до 95 °С под давлением (~250 psig), выход 2,4-дизамещенных фенолов достигает 90%. Указанный катализатор авторы предлагают применять для переалкилирования полизамещенных фенолов с образованием менее замещенных фенолов. Реакцию проводили при более низкой температуре (90-150 °С), чем требуется для деалкилирования с использованием гомогенных катализаторов (230 °С).

Нанесенный на полимер сильный кислотный катализатор полистирол с перфторобутилсульфонилидом (PPFSI) был изучен для алкилирования гидрохинона *трет*-бутанолом. Он оказался эффективным для получения 2-*трет*-бутилгидрохинона и пригодным для многократного использования [184].

Исследование кинетики и механизма кислотно-катализируемого алкилирования фенолов циклогексеном в присутствии сульфоновых смол Amberlist®-15 и Amberlist®-36, обработанных дополнительно HNO_3 или H_2SO_4 , проводили с учетом равновесий и побочных реакций [185]. Варьирование количества кислотных групп в составе сульфоновых смол незначительно влияет на результаты реакции.

Показано образование циклогексилфенилового эфира как промежуточного продукта. Влияние концентрации реагентов на начальную скорость реакции показало нулевой порядок для циклогексена и 3/2 для фенола. Кроме того, установлена сильная адсорбция фенола на смолу, в то время как циклогексен слабо адсорбирован в отсутствие фенола. Циклогексилфениловый эфир также слабо адсорбируется на смоле. Это можно объяснить на модели поверхностной реакции – механизм Риделя-Элея (схема 34).

Схема 34



Кинетические исследования данной реакции показали, что поверхностный комплекс смолы с фенолом и циклогексеном реагирует с фенолом в растворе с образованием эфира и продукта С-алкилирования. Перегруппировка эфира и его разложение, наоборот, катализируется свободными кислотными центрами [185].

Проведено сравнительное исследование алкилирования некоторых диметилфенолов циклогексеном в присутствии гетерогенных и гомогенных кислотных катализаторов Amberlist[®]-15 и CH3SO3H при 85 °C [186]. Обнаружено очевидное различие в селективности С-алкилирования между гетерогенными и гомогенными системами. Катализатор Amberlist[®]-15 показывает соотношение *орто*-/нара-изомеров близкое к 2, в то время как в присутствии CH3SO3H это соотношение варьируется в пределах 3-5. В присутствии смол Amberlist[®]-15 и 36 селективное С-алкилирование обусловлено типичным *орто*-/нара-ориентирующим влиянием гидроксильной группы. Электрофильная атака циклогексил-катионом в значительной степени определяется стерическими затруднениями со стороны метильных групп исходного фенола.

1.4.3 Цеолиты

Как было отмечено выше, алкилирование Фриделя-Крафтса с использованием кислот Льюиса создает серьезные проблемы обработки, восстановления и утилизации отходов, что противоречит принципам «зеленой химии». Это стимулировало создание и изучение альтернативных катализаторов. В настоящее

время активно исследуются регенерируемые и повторно используемые, экологически безопасные твердые кислотные катализаторы.

Алкилирование ароматических соединений различными реагентами на цеолитах является одной из наиболее изученных и широко применяемых на практике реакций. Как правило, данная реакция проводится с участием алкенов, спиртов, галогеналкилов в газовой фазе при высоких температурах (150-450 °C) [187]. При этом используются различные виды крупнопористых цеолитов (X/Y, ZSM, пентазил и др.) в жидкой и газовой фазах. Направление алкилирования может быть изменено путем модификации цеолитов щелочными или редкоземельными металлами, а также иммобилизацией азотных гетероциклических соединений [188,189].

Цеолиты являются кристаллическими водными алюмосиликатами, содержащими в качестве катионов элементы I и II групп периодической системы, в частности натрий, калий, магний, кальций, стронций и барий. Бесконечный алюмосиликатный каркас цеолитов образуется при сочленении через общие вершины тетраэдров AlO_4 и SiO_4 . Каркасы цеолитов содержат каналы и сообщающиеся между собой полости, в которых находятся катионы и молекулы воды. Катионы довольно подвижны и могут в той или иной степени обмениваться на другие катионы. Катионы Si^{4+} и Al^{3+} в структурах алюмосиликатов могут быть изоморфно замещены на ионы меньшей валентности, что приводит к возникновению отрицательного заряда каркаса и создает условия для появления у цеолитов кислотных свойств.

На боковой поверхности кристаллов расположены катионы (до 20% от общего количества), которые, как и внутрисполостные, легко обмениваются на самые разнообразные неорганические и органические катионы. Кроме того, на боковой поверхности в результате обрыва регулярной структуры образуются валентно-ненасыщенные атомы, способные адсорбировать различные молекулы и ионы.

Полученные при синтезе алюмосиликаты не всегда оптимально соответствуют требованиям конкретного процесса. Это обстоятельство привело к тому, что на сегодняшний день разработано множество методов модификации алюмосиликатных катализаторов (термическая обработка, кислотная обработка, ионный обмен и поверхностная пассивация), позволяющих изменить их

кислотность и ионообменные свойства, кристалличность, избирательно заблокировать поверхностные либо внутренние каталитические центры, что отражается на активности катализатора, селективности и выходах проводимых реакций, скорости целевых процессов и способности катализатора к регенерации [190-193].

Для алкилирования ароматических соединений олефинами, алкилгалогенидами и алифатическими спиртами предложено использовать в качестве катализатора алюмосиликаты, имеющие обменные катионы и с размером пор 6Å [194]. Полимеризация и другие побочные процессы с участием алкилирующих реагентов могут быть уменьшены контролем порядка введения реагентов. Допустимо использовать алюмосиликаты либо напрямую как катализатор, либо в сочетании с подходящим носителем или связующим веществом, которые должны быть термически устойчивы. Предпочтительная температура процесса 200-400 °С, хотя может варьироваться от 0 до 550 °С. Кроме алюмосиликатов возможно применение цеолитов, имеющих кристаллическую структуру цеолитов типа X, но содержащих больше Si и меньше Al.

При изучении бутилирования фенола было показано, что слабокислотный катализатор – цеолит-Y способствует получению О-алкилированного продукта, сильнокислотные цеолиты-β приводят к образованию *мета-трет*-бутилфенола за счет изомеризации первоначально образующихся *орто*- и *пара*-алкилированных продуктов. С другой стороны, умеренно кислотные катализаторы, как SAPO-11, HZSM-5, цеолит-Y, MCM-41 и т.п. способствуют образованию *пара-трет*-бутилфенолов [142,195-200]. Изоморфное замещение Fe(III) в силикате приводит к умеренной кислотности катализаторов, как микропористой, так и мезопористой структур [195]. Исследования показали, что умеренно кислотный характер мезопористых катализаторов H-FeMCM-41 и H-AlMCM-41, способствует хорошей селективности относительно *пара-трет*-бутилфенола [143,195].

Выявлено, что бис[(перфторалкил)сульфонил]имиды $[\text{HN}(\text{SO}_2\text{RF})_2]$ нанесенные на цеолит MCM-41 являются высоко селективными катализаторами для синтеза 2-*трет*-бутилгидрохинона [201]. В отличие от гигроскопичных бис[(перфторалкил)сульфонил]имидов, исследованные катализаторы очень удобны при проведении эксперимента на воздухе за счет водородных связей между

адсорбированным комплексом и мезопористым материалом. Определены оптимальные условия реакции: 300 мин, 120 °С, растворитель – дихлорэтан или нитрометан, количество катализатора – 5 моль%. Катализаторы легко отделяются от реакционной смеси, восстанавливаются и могут быть использованы не менее 6 раз без существенного снижения каталитической активности и селективности.

Недавно было доложено об успешном синтезе железосодержащих MCM-41 наночастицах (Fe-MCM-41 NPs) с размерами 70-250 нм [202]. Fe-MCM-41NPs обладают более высокой начальной скоростью реакции, чем FeMCM-41 с большим размером частиц. Предполагается, что диффузия реагентов ускоряется и доступ к каталитическим Fe-центрам увеличивается в коротких мезопористых каналах наночастиц Fe-MCM-41 NPs. Однако регенерация катализаторов путем промывки приводит к дезактивации их за счет постепенного вымывания Fe и/или остатков реагентов предыдущих опытов, препятствующих доступ к реакционным центрам. Новые катализаторы оказались подходящими для алкилирования бензола бензилхлоридом. Селективность образования дифенилметана составила более чем 97% при 100% конверсии.

Дальнейшая кислотно-основная модификация цеолитов способствует повышению кислотной активности катализаторов и селективности процессов [203-205].

Несколько твердых кислотных катализаторов $\text{SO}_4^{2-}/\text{Zr-MCM-41}$ и $\text{SO}_4^{2-}/\text{Zr-MCM-48}$ были получены при пропитке серной кислотой мезопористых молекулярных сит [206]. Активность этих катализаторов оценивали в реакции алкилирования фенола *трет*-бутиловым спиртом. Максимальная конверсия фенола 91.6% с селективностью 4-*трет*-бутилфенола 81.8% были достигнуты при температуре 140 °С.

Запатентовано алкилирование фенольных соединений спиртом или эфиром в присутствии цеолита Y, в состав которого входят [207]:

- один элемент из Ni, Co, Cu, Zn или Ag, предпочтительно Ni
- Pd, который подавляет образование *мета*-алкилированного продукта.

Основным продуктом реакции является *пара*-замещенное ароматическое соединение. Кроме того, стабилизированный катализатор дольше хранится.

Цеолит-У, пропитанный ортофосфорной кислотой является селективным катализатором для синтеза *n*-циклоалкилфенолов [208,209]. С целью определения оптимальных условий для максимального получения *n*-замещенных фенолов изучено влияние температуры, соотношения исходных компонентов и объемной скорости на выход и селективность целевых продуктов.

Аморфные $\text{AlPO}_4\text{--Al}_2\text{O}_3$ в алкилировании катехола метанолом обладают большей каталитической активностью и селективностью относительно гваякола по сравнению с аморфным AlPO_4 [210]. Наличие сильных кислотных центров приводит к быстрой деактивации H-ZSM-5, H-морденита, H- β и H-У цеолитов (из-за образования кокса) в отличие от $\text{AlPO}_4\text{--Al}_2\text{O}_3$ и AlPO_4 . Было показано, что сильные кислотные центры не обязательны для О-алкилирования, а за процесс моноалкилирования ответственны слабые и умеренные кислотно-основные центры.

В качестве твердых кислотных катализаторов в газо-фазном алкилировании фенола спиртами использовали кластеры галогенидов переходных металлов (ниобия, тантала, вольфрама, молибдена), нанесенных на силикагель [211]. Эти каталитические системы имеют ряд характерных особенностей: связи металл-металл похожи на те, что в объемных металлах, многоцентровые и многоэлектронные системы, промежуточная степень окисления атомов металлов от 1+ до 3+, разнообразие металлов и лигандов, кроме того для металл-галогенидных комплексов присущи низкое давление пара и высокая точка плавления. Исследованные катализаторы имеют твердое молекулярное состояние, которое может быть использовано в гетерогенных и гомогенных системах, их можно отнести к твердым кислотам Бренстеда ($H_0 \approx +1.3$). Исследовано алкилирование фенола метанолом в присутствии $(\text{H}_3\text{O})_2[(\text{Mo}_6\text{Cl}_8)\text{Cl}_6]\cdot 6\text{H}_2\text{O}$: при 150-200 °С происходит О-алкилирование с селективностью 57%, С-метилирование преобладает при температуре выше 250 °С, и с 67%-ной селективностью получен *o*-крезол при 300 °С. Также установлено, что каталитическая активность этих систем при более высоких температурах была высокой на начальной стадии реакции, но быстро снижалась из-за коксования катализатора при высокой температуре.

Недавно разработаны новые катализаторы для алкилирования Фриделя-Крафтса на основе катионов металлов, полученных из растений. Новые

катализаторы Льюиса – полиметаллические хлоридные катализаторы – выделены из растений гипераккумуляторов металлов (*Noccaea caerulescens*, *Anthyllis vulneraria*, *Psychotria douarrei*, *Geissois pruinosa*), содержащих большое количество Zn или Ni и нанесены на обычные подложки, например монтмориллонит К 10 [212].

Кроме того, цеолиты являются весьма эффективными катализаторами для получения хроманов и 2Н-1-бензопиранов [189].

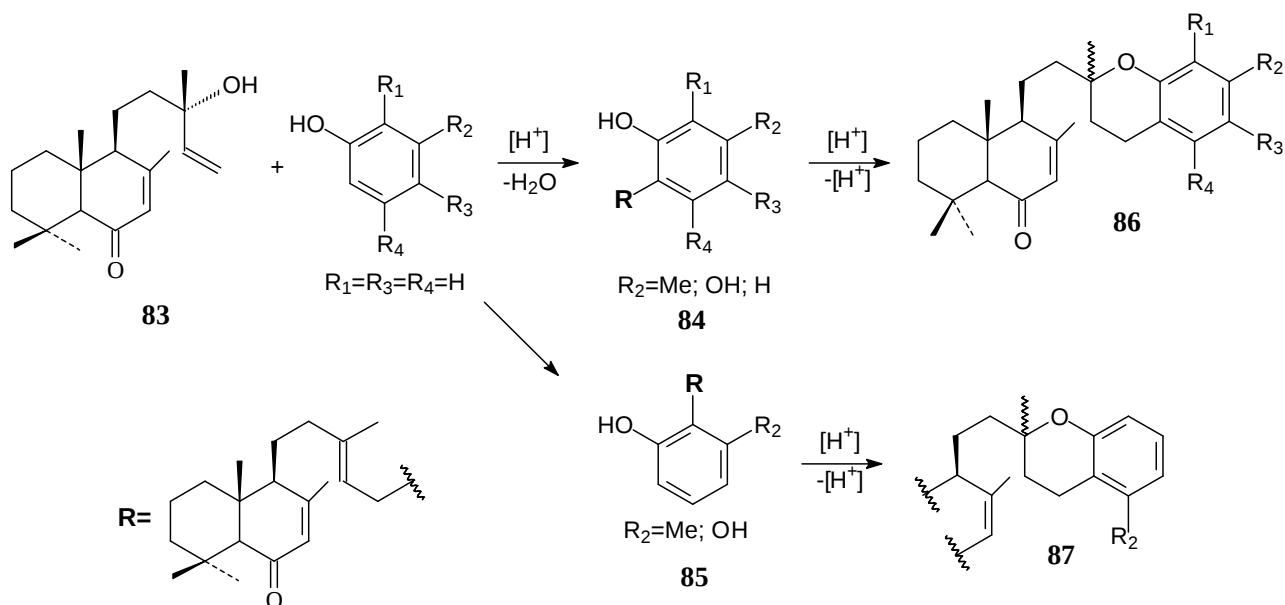
Известно о применении алюмосиликатов Цеокар-2, Цеокар-10, АШНЦ, пентасила (в Н-форме) в синтезе аналогов α -токоферола [213-216]. Катализатор пентасил оказался менее активен, поскольку концентрация активных кислотных центров на его поверхности более низкая.

Глины, особенно монтмориллониты, могут использоваться в качестве универсального катализатора, содержащего кислотные центры Льюиса и Бренстеда различной силы. Изменяя метод обработки и/или модификации можно менять силу этих активных центров, соотношение между ними и расстояние между слоями [217]. Глины и модифицированные глины успешно используются в качестве катализаторов алкилирования Фриделя-Крафтса [218].

Синтез сесквитерпеноидов (элвирила, куркуфенола и сесквичемаенола) при участии монтмориллонита К-10 [219] привел к целевым продуктам с хорошим выходом (60-70%) и незначительным количеством изомеров.

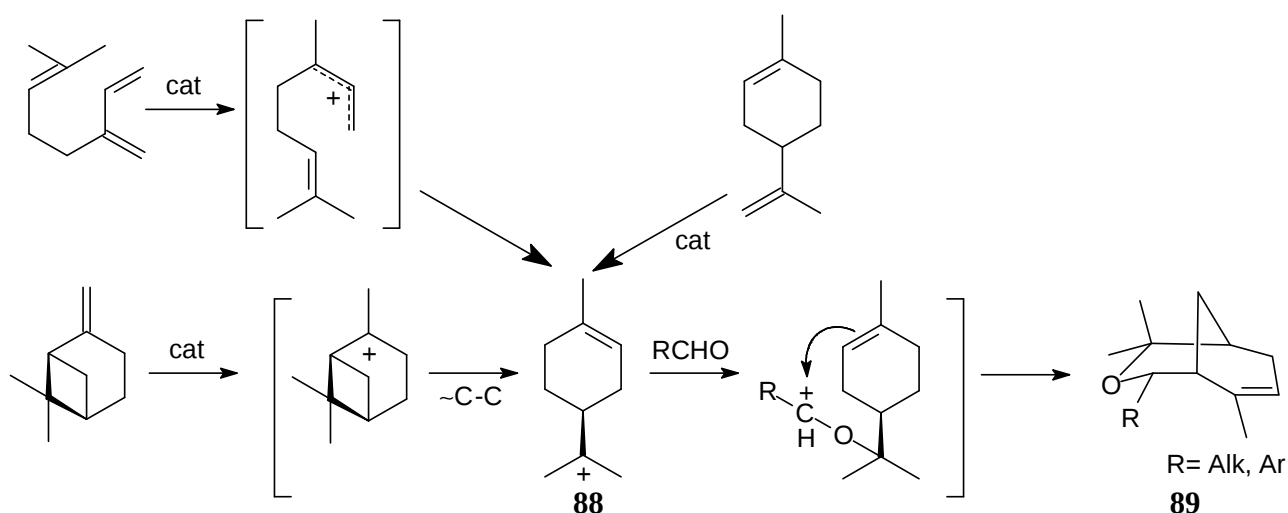
Показана возможность алкилирования двухатомных фенолов гидрохинона и резорцина, а также крезолов, эвгенола, салицилового альдегида аллильным 6-оксолабдановым спиртом **83** в присутствии глины асканит-бентонит (схема 35). Предполагалось «одностадийное», т.е. без выделения промежуточных продуктов, получение целевых хромановых производных. Выяснено, что в ходе реакции промежуточные *орто*-аддукты замещения в ароматическое ядро **84** и **85** циклизуются в хромановые производные (**86** или **87**) (в зависимости от структуры фенола), содержащие бициклический терпеновый остаток – 2-метил-2-(6-оксо- Δ^7 -тетранорлабд-12-ил)-хроманы [220].

Схема 35



Исследование взаимодействия β -пинена, лимонена и мирцена с алифатическими и ароматическими альдегидами в присутствии глины асканит-бентонит привело к разработке простого и эффективного способа получения бициклических эфиров с 3-оксабицикло[3.3.1]нонановым фрагментом **89** (схема 36) [221]. Интерес к таким бициклическим эфирам обусловлен способностью взаимодействовать с α - и β -рецепторами эстрогена.

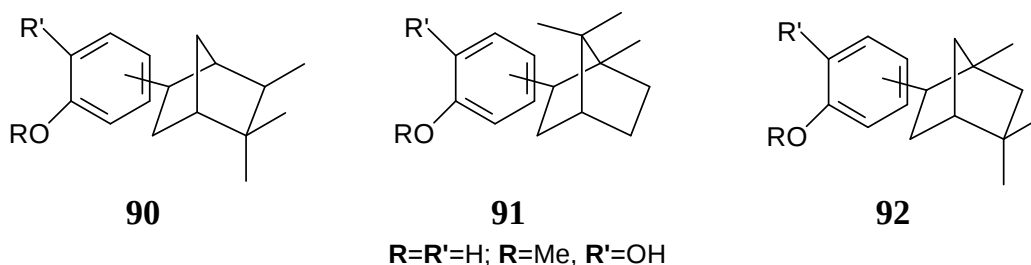
Схема 36



Механизм взаимодействия этих монотерпенов включает образование одного и того же промежуточного карбкатиона *n*-ментановой структуры **88**, который далее вступает в реакцию с альдегидом [222,223].

Изучено арилирование камфена фенолами с использованием в качестве катализатора глины асканит [81]. Состав реакционной смеси зависит от температуры проведения реакции: при 160-180 °С смесь состоит только из терпенофенолов, при снижении температуры до 100 °С реакционная смесь содержит до 60% терпенофенольных эфиров.

Терпенофенольная фракция состояла в основном из *o*-терпенофенолов, причём терпеновый фрагмент имел изокамфильное (**90**, 74%) или изоборнильное (**91**, 26%) строение. При конденсации камфена с гваяколом реакционная смесь наряду с этими соединениями содержала продукты **92** изофенхильным остовом [81].



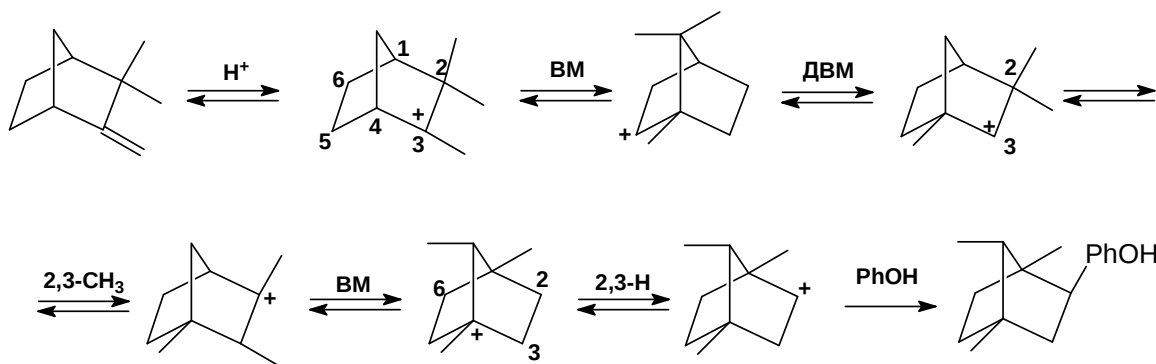
Исследовано алкилирование различных метил- и гидрокси-замещенных фенолов природными терпенами (камфен, кариофиллен, β -пинен) в организованной среде широкопористого β -цеолита [224-228]. Было показано, что направление реакции по пути С- или О-алкилирования зависит от структуры исходного фенола и используемого растворителя.

При алкилировании фенола, анизол и их метилзамещённых производных камфеном на широкопористом β -цеолите О-алкилирование проходит с преимущественным образованием терпенилфениловых эфиров с изоборнильным строением алициклического остатка, в процессе С-алкилирования преобладает образование соответствующих терпенилфенолов и анизолов с необычным строением терпенового фрагмента – 1,4,7-расположением метильных групп в алициклическом остове, причём в этом случае наблюдается высокая *para*-селективность алкилирования ароматического реагента. Следует обратить особое внимание на тот факт, что если при алкилировании камфеном алкилзамещённых бензолов и жирноароматических спиртов продукты с 1,4,7-расположением метильных групп в терпеновом фрагменте образовывались лишь в минорном количестве [229-231], то при алкилировании фенолов реакция протекает в

основном по пути образования продуктов с необычным строением алициклического фрагмента.

Образование терпенофенолов с 1,4,7-расположением метильных групп в терпеновом фрагменте происходит в результате внутримолекулярных перегруппировок исходного камфена: перегруппировки Вагнера-Меервейна (ВМ), двойную перегруппировку Вагнера-Меервейна (ДВМ), 2,3-экзо-метильного сдвига, 2,6-гидридного сдвига (схема 37).

Схема 37

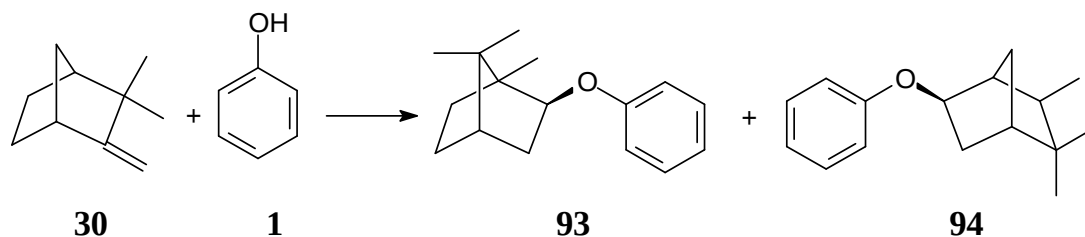


Столь многостадийная схема является также доводом в пользу предположения об образовании и относительно «долгой жизни» карбокатионов на цеолитах. В работе [230] показано, что скорость рацемизации камфена **28** на β -цеолите в CH_2Cl_2 существенно выше, чем в смеси камфен- C_6H_6 - AcOH . Следует отметить, что в смеси камфен- C_6H_6 - AcOH (20 °C) наблюдаются только процессы рацемизации, а продукты алкилирования не образуются.

Для фенола, *пара*- и *мета*-крезолов в данных условиях (β -цеолит, температура реакции 20-100 °C) характерна низкая реакционная способность, что может быть объяснено их адсорбцией на тех бренstedовских центрах цеолита, которые ответственны за стадию превращения камфена **30** в камфенгидрокатион, который является атакующей частицей процесса алкилирования.

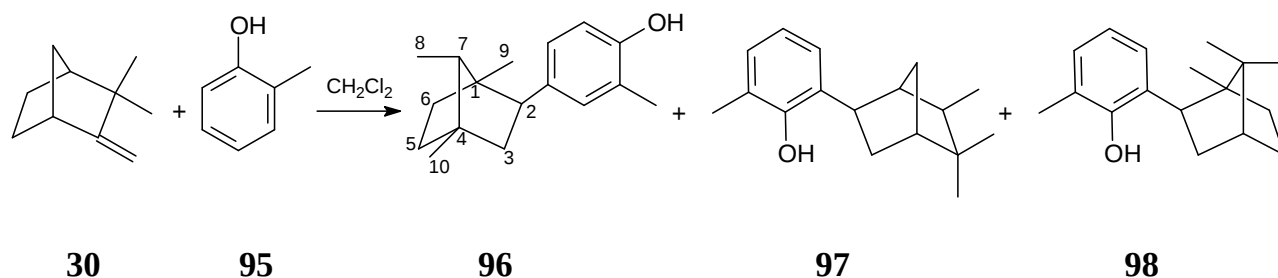
Применение в реакции алкилирования фенола, *пара*- и *мета*-крезолов камфеном на β -цеолите смеси CH_2Cl_2 -бензол (1:1, по объёму) позволяющей «смыть» адсорбированные молекулы с центров, ответственных за протонирование реагента приводит к образованию терпенилфениловых эфиров – с изоборнильным **93** и изокамфильным **94** строением терпенового заместителя с выходом 60% и 8% соответственно (схема 38).

Схема 38



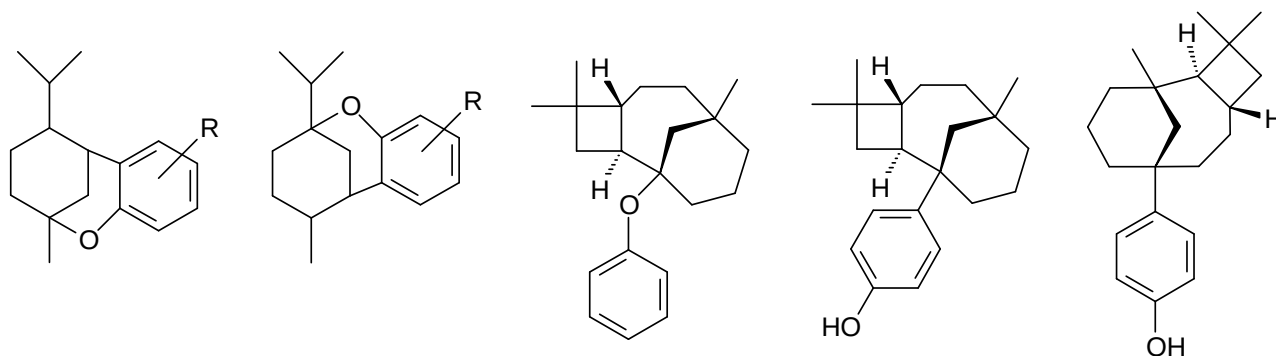
Отличительной особенностью *o*-крезола является взаимодействие с камфеном в хлористом метиле с образованием продуктов С-замещения (схема 39).

Схема 39



Дизамещенные фенолы не взаимодействуют с камфеном в системе CH_2Cl_2 -бензол и не образуют простые эфиры, даже не имея *орто*-заместителей и, соответственно, стерических препятствий для О-алкилирования. В хлористом метиле ксиленолы, кроме 2,4-диметилфенола, подвергаются С-алкилированию по ароматическому кольцу. Анизол, 2-метиланизол, 3-метиланизол взаимодействуют с камфеном, образуя в качестве основных продукты *пара*-замещения по отношению к метокси-группе. Терпеновый остов имеет преимущественно 1,4,7-расположение метильных групп. 4-Метиланизол не вступает в реакцию в этих условиях.

Взаимодействие β -пинена с некоторыми метил- и гидроксизамещенными фенолами дает оптически активные трициклические эфиры [228]. Алкилирование фенолов природным кариофилленом на различных твердых кислотных катализаторах (цеолиты ZSM-5 и ZSM-12, НВ-2, глина К-10) приводит к соответствующим терпенофенолам и фенилтерпеновым эфирам с кариолановой структурой. Показано, что селективность процесса и выход продуктов реакции может быть увеличен путем изменения катализатора и растворителя [227].



Анализ этих работ позволяет сделать вывод, что роль гетерогенного катализатора не всегда сводится к чисто кислотному катализу, хотя в некоторых случаях именно эти свойства катализатора позволяют смягчить условия и повысить селективность и выход целевых продуктов. Основная же роль гетерогенного катализатора – придание молекуле определённой ориентации и одновременное снижение энергетических барьеров многих превращений, что часто направляет реакцию по необычному пути.

Гетерополиоксикислоты (ГПОК) катализируют широкий круг реакций. ГПОК в сравнении с минеральными кислотами имеют сильные кислотные функции и значительно большую активность и селективность [233,234]. В частности, в органической среде, молярная каталитическая активность их часто в 100-1000 раз выше, чем у H_2SO_4 [235]. Это делает возможным проведение каталитических процессов при более низкой температуре и/или меньшей загрузке катализатора. Более того, в отличие от минеральных кислот при катализе гетерополиоксикислотами практически не протекают побочные реакции [234,236]. Как стабильные и относительно низкотоксичные кристаллические вещества, ГПОК отличаются безопасностью и простотой хранения.

В литературе описан ряд примеров использования 12-фосфоровольфрамовой $HPWO$ и 12-кремневольфрамовой кислот $HSiWO$, нанесенных на различные носители в качестве катализаторов алкилирования фенолов [237-245]. Во всех случаях наблюдался достаточно высокий уровень конверсии и селективности в отношении моноалкилированных фенолов.

Единственным примером использования оксида титана в качестве носителя для гетерополиоксикислот в алкилировании фенолов является бутилирование *пара*-крезола *трет*-бутанолом на 12-фосфоровольфрамовой кислоте на оксиде

титана в паровой фазе [245]. Наиболее активный катализатор 20% ГПК на TiO_2 (700 °C) при 130 °C и соотношении *трет*-бутанол: *пара*-крезол равном 3:1 давал 82% конверсию *пара*-крезола 90%-ой селективностью в отношении 2-*трет*-бутил-*пара*-крезола, 7.5% для 2,6-ди-*трет*-бутилкрезола и 3% для крезол-*трет*-бутилового эфира. Как было установлено авторами, активность использованного катализатора оказалась выше, чем у WO_3/ZrO_2 , $\text{SO}_4^{2-}/\text{ZrO}_2$, USY, H- β цеолита и монтмориллонита K-10 при тех же условиях.

Таким образом, для алкилирования фенолов используют различные реагенты и катализаторы. При этом образуются продукты О- и С-алкилирования с замещением ароматического ядра в *орто*- и *пара*-положение. Основной массив литературных данных по алкилированию ароматических соединений терпеноидами составляют сведения о реакциях олефинов и хлорпроизводных с ароматическими соединениями. Однако недостаточно четко прослеживается связь между каталитической системой, условиями реакции и структурой алкилантов, что не позволяет выявить оптимальные условия для целенаправленного синтеза продуктов заданного строения. Склонность терпенов к скелетным перегруппировкам в кислых условиях приводит к протеканию нежелательных реакций с образованием большого количества побочных продуктов. Это обстоятельство требует учета множества факторов, касающихся природы катализатора, его кислотно-основных свойств, а также определенных параметров реакции. Тем не менее, синтез аналогов природных соединений с выявленной физиологической активностью и веществ с новой структурой представляет важнейшую фундаментальную и прикладную задачу органической химии.

Имеющиеся литературные данные позволяют сформулировать задачи, которые необходимо решить для достижения поставленной цели: исследование различных гомогенных и гетерогенных катализаторов в алкилировании фенолов монотерпеноидами, оптимизация условий для направленного синтеза терпенофенолов.

2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В представленной работе изучено алкилирование одно- и двухатомных фенолов, нафтолов монотерпеноидами в присутствии органоалюминиевых катализаторов: фенолята алюминия $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и изопропилата алюминия $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ и некоторых гетерогенных кислотных катализаторов.

Была изучена зависимость направления алкилирования фенолов монотерпеноидами от следующих факторов:

- структуры алкилирующего реагента, в частности от структуры карбкатиона, образующегося при действии катализатора;
- структуры исходного фенола;
- соотношения исходных компонентов;
- условий проведения процесса (температурный режим, время реакции);
- структуры алюминийсодержащего катализатора;
- природы катализатора.

2.1 Алкилирование фенола камфеном в присутствии фенолята алюминия

Как было показано выше, высокой селективностью *орто*-алкилирования фенолов обладают некоторые гомогенные катализаторы на основе алюминия, среди которых одним из наиболее активных является фенолят алюминия [8,79,80,118-141]. Состав продуктов алкилирования фенолов камфеном очень сложен вследствие широких возможностей проявления разных видов изомерии [8-11,85,86].

В настоящей работе представлены результаты систематического исследования алкилирования фенола **1** камфеном **30** в присутствии фенолята алюминия (схема 40, таблица 1).

Фенолят алюминия является региоселективным катализатором для этой реакции и в продуктах алкилирования содержится до 93% *орто*-терпенофенолов. Основным продуктом алкилирования является *орто*-замещенный фенол **99** с изоборнильным строением терпенового радикала (80%) [246].

Схема 40

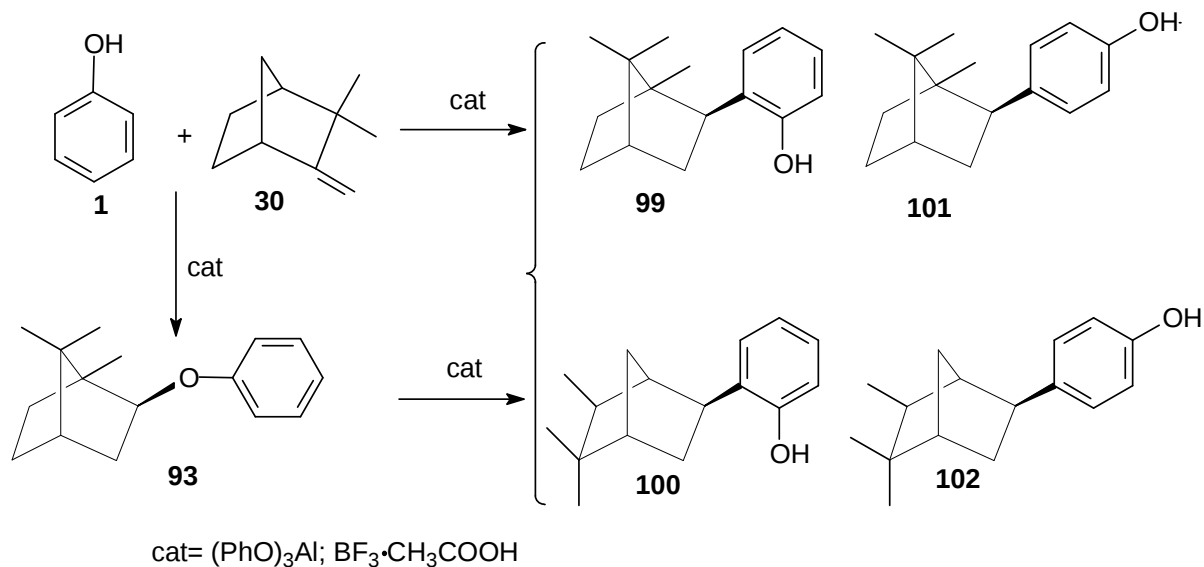


Таблица 1 – Алкилирование фенола камфеном в присутствии фенолята алюминия

Соотноше ние фенол: камфен	Коли- чество $(\text{PhO})_3\text{Al}$, %	Темп. °C	Время, час	Конвер- сия, %	Продукты реакции, %				
					93	99	100	101	2,6- диизобор- нилфенол
2:1	10	160	3	95	2.5	79	12	3.5	2
1:1	3	160	3	70	12	70	7	1.0	
1:1	3	100	13	35	86	14			
1:1	10	160	6	90	3	80	8	4	
1:2	10	170	3	85	4	34	7		52
1:2	2	170	9	70	6	56	8		30

Основным направлением реакции алкилирования фенола камфеном в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ при 160 °C является С-алкилирование с образованием до 80% *орто*-изоборнилфенола **99** (схема 40, табл. 1). В качестве побочных продуктов образуются *орто*-изокамфилфенол **100** и *пара*-изоборнилфенол **101** с выходом 8% и 4% соответственно. Появление в реакционной смеси небольших количеств изокамфилфенола **100** объясняется алкилированием фенола изокамфилкатионом, который образуется под действием кислоты $\text{HAl}(\text{OPh})_4$, а присутствие соединения **101** в реакционной смеси можно объяснить вторичными изомеризационными процессами.

Кроме того, в реакции алкилирования фенола камфеном были получены ди- и три-изоборнилфенолы. 2,6-Диизоборнилфенол был получен как основной продукт

при соотношении исходных реагентов 1÷2 (табл.1). Структура всех полученных соединений однозначно установлена с привлечением спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК, масс-спектрометрии и в некоторых случаях РСА.

Вопрос о стереохимии полученного фенола был решен на основании данных рентгеноструктурного анализа соединения **99**. Как видно из рисунка 1 феноксильный заместитель находится в аксиальном положении по отношению к пятичленному циклу.

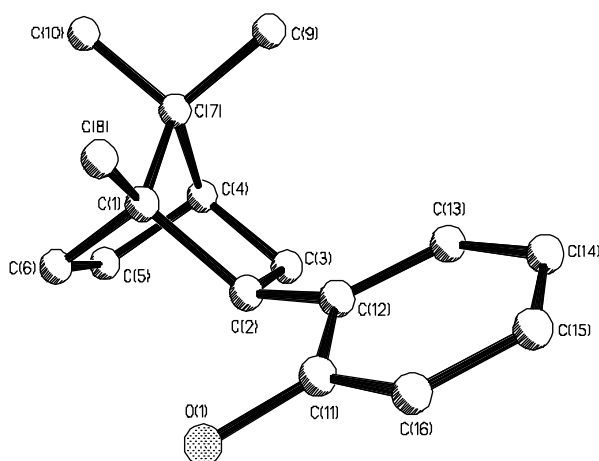
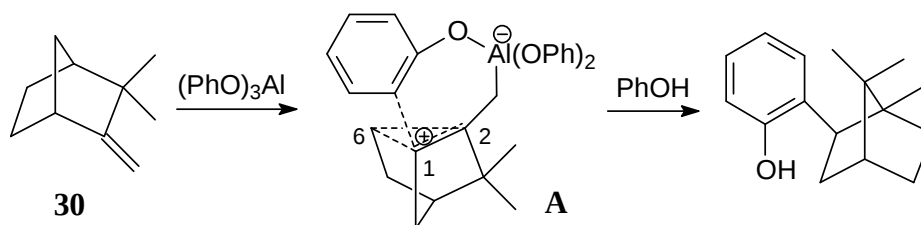


Рисунок 1. Молекулярная структура *орто*-изоборнилфенола **99**

В 60-х годах прошлого столетия Л.А. Хейфиц с сотрудниками проводили исследования по алкилированию фенолов терпенами с целью получения из образующихся при этом терпенофенолов ценных душистых веществ. Для объяснения регио- и стереоселективности процесса алкилирования фенолов камфеном в присутствии фенолята алюминия было высказано предположение о том, что акцептором электронной пары является сам катализатор, который и образует с катионом переходный циклический комплекс **A** [8]:



В переходном циклическом комплексе **A**, в образовании которого участвует камфенгидрокатион, в результате пространственной близости *орто*-положения к

электрофильному центру С(1) создаются благоприятные условия для *орто*-алкилирования, сопровождающегося перегруппировкой Вагнера-Меервейна.

Подтверждением прохождения алкилирования в организованной сфере алюминия является регио- и стереоселективность процесса. Протекание реакции вне сферы алюминия подтверждается образованием *пара*-алкилированного фенола, каскадом внутримолекулярных перегруппировок исходного терпена, в некоторых случаях наличием продуктов полимеризации.

Известно, что взаимодействие фенола с терпенами при температуре до 100 °С приводит к преимущественному образованию фенилтерпеновых эфиров [48,63,64]. Алкилировании фенола камфеном в присутствии (PhO)₃Al при температуре реакционной смеси 100 °С также приводит к образованию фенилизорборнилового эфира **93** с выходом 86% (табл. 1).

Таблица 2 – Алкилирование фенола камфеном и перегруппировка фенилизорборнилового эфира

Реагенты (моль : моль)	Катализатор	Темп., °С	Время, час	Конверсия, %	Соотношение <i>орто-пара</i> - изомеров
фенол : камфен 1 : 1	BF ₃ AcOH*, 10%	80	3	85	1 : 1
фенилизорборни- ловый эфир	BF ₃ в AcOH*, 10%	80	3	70	2 : 1
фенилизорборни- ловый эфир	(PhO) ₃ Al, 10%	120	6	80	25 : 1
фенол : камфен 1 : 1	(PhO) ₃ Al, 10%	160	6	90	20 : 1

Установлено [247,248], что и при алкилировании фенола камфеном, и при перегруппировке эфира **93** катализируемым BF₃ в AcOH при 80 °С образуется смесь *орто*- и *пара*-замещенных фенолов, причем каждый изомер по положению относительно гидроксильной группы представлен парой изомеров, отличающихся изоборнильным и изокамфильным строением терпенового заместителя (схема 40). В случае *орто*-замещения соотношение 2-изоборнилфенола **99** к 2-изокамфилфенолу **100** – 1:4, соответственно, а при *пара*-расположении терпенового заместителя соотношение 4-изоборнилфенола **101** к 4-изокамфилфенолу **102**

составляет 1:2. При перегруппировке эфира **93** общее соотношение *орто*- : *пара*-изомеров равно 2:1, что по литературным данным [2] является одним из признаков межмолекулярной перегруппировки. Сначала происходит отщепление карбокатиона от атома кислорода эфира и только после этого идет алкилирование ароматического ядра. Этим же объясняется и то, что в присутствии BF_3 образуется смесь изомеров **99-102**, т.е. алкилфениловые эфиры не являются промежуточными соединениями по отношению к алкилфенолам.

Таким образом, при алкилировании фенола **1** и перегруппировке фенилизоборнилового эфира **93** в кислых условиях образуется одинаковый набор продуктов и С-алкилирование протекает в тех же условиях, что и перегруппировка эфира **93**.

Нами установлено, что при взаимодействии фенола **1** и камфена **30** и перегруппировке эфира **93** в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ состав продуктов реакции отличается. Кроме того, для алкилирования фенола **1** требуется более высокая температура, чем для перегруппировки эфира **93**. Соотношение *орто*- и *пара*-изомеров равно примерно 20:1 и при перегруппировке эфира и при алкилировании фенола **1**. При перегруппировке эфира **93** *орто*- и *пара*-фенолы **100** и **102** с изокамфильным строением терпенового радикала не были обнаружены. При алкилировании фенола камфеном в присутствии фенолята алюминия соотношение *орто*-изоборнилфенол **99** : *орто*-изокамфилфенол **100** составило 10:1 (табл. 1).

Полученные экспериментальные данные могут служить косвенным подтверждением того, что реакция С-алкилирования в присутствии фенолята алюминия проходит через образование эфира с последующей его перегруппировкой.

Перегруппировка фенилизоборнилового эфира **93** в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ проходит с образованием на первой стадии координационной связи катиона алюминия с атомом кислорода эфира. И только после этого происходит внутримолекулярная тандемная перегруппировка эфира в алкилфенол (подобно перегруппировке Кляйзена) и перегруппировка Вагнера-Меервейна терпенового фрагмента.

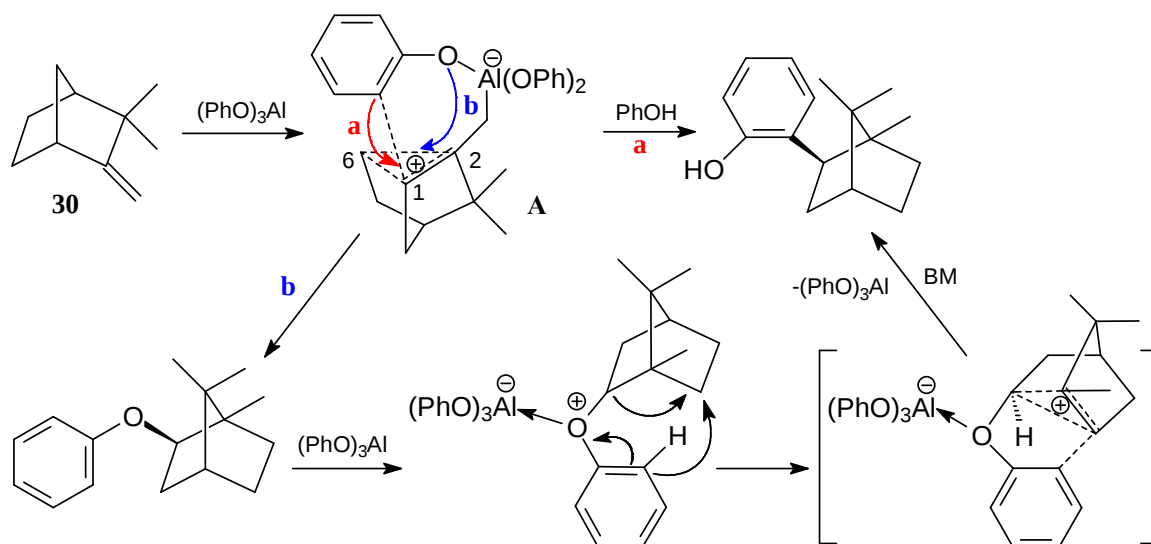
При использовании в качестве катализатора $(\text{PhO})_3\text{Al}$ алкилирование фенола **1** и перегруппировка эфира **93** проходит селективно с образованием основного

продукта – *орто*-замещенного фенола **99**, имеющего *экзо*-конфигурацию и изоборнильное строение терпенового заместителя – с выходом 80%.

Таким образом, сравнивая экспериментальные данные по перегруппировке эфира **93** в кислых условиях и в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ можно предположить, что в первом случае перегруппировка происходит, предпочтительно, межмолекулярно, а в случае $(\text{PhO})_3\text{Al}$ – внутримолекулярно.

Высокую регио- и стереоселективность процесса можно объяснить протеканием тандемной перегруппировки типа Кляйзена и Вагнера-Меервейна, проходящей внутримолекулярно в организованной сфере алюминия первоначально образующегося фенилизоборнилового эфира (схема 41).

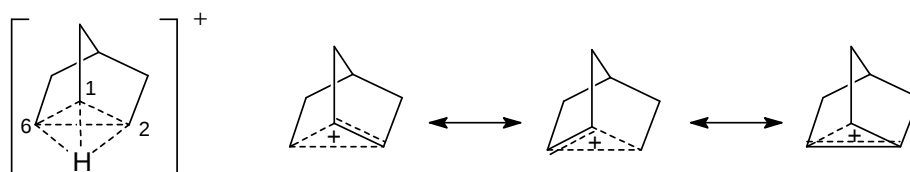
Схема 41



Путь **a** – схема селективного получения *орто*-изоборнилфенола, предложенная Л.А. Хейфицем с сотр. Путь **b** – представляет аналогичное получение фенилизоборнилового эфира в сфере фенолята алюминия (что подтверждается присутствием следовых количеств изокамфилфенилового эфира, который может образоваться при перегруппировке исходного карбкатиона) и дальнейшая перегруппировка эфира в *орто*-изоборнилфенол также проходит внутримолекулярно в координационной сфере алюминия. В дальнейшем это предположение было нами подтверждено экспериментально при исследовании алкилирования различных фенолов монотерпеноидами с использованием органо-алюминиевых соединений в качестве катализаторов.

Для объяснения механизма процессов, протекающих при алкилировании фенолов камфеном, можно было бы использовать общие представления о механизме реакций фенолов с олефинами в присутствии протонных и апротонных кислот. Но механизм алкилирования фенолов терпенами еще более сложен.

Представления о неклассических карбокатионах, возникающих из камфена и норборнена, были привлечены для объяснения высокой стереоспецифичности реакций и многообразия структур терпеновых заместителей в терпенофенолах. Эти представления разработаны на основе кинетических и стереохимических исследований реакций сольволиза, гидрогалогидирования, галогидирования, гидратаций и других реакций бициклических монотерпеноидов [9,11,94-98]. Для объяснения структурных перегруппировок с участием промежуточного карбокатиона используют промежуточный нортрициклониевый ион, в котором атомы С 1,2,6 полностью эквивалентны [9,103,104]. Распределение электронной плотности в неклассическом мостиковом карбокатионе можно представить следующим образом:



Структура подобных мостиковых катионов с делокализованным положительным зарядом отражает широкие возможности стереоспецифических 1,2- и 1,3-сдвигов углеродных и водородных атомов, приводящих к миграции электрофильных центров и к перестройке структуры (перегруппировка Вагнера-Меервейна (ВМ), перегруппировка Наметкина, 1,3-гидридные и метильные сдвиги) [105,249-256].

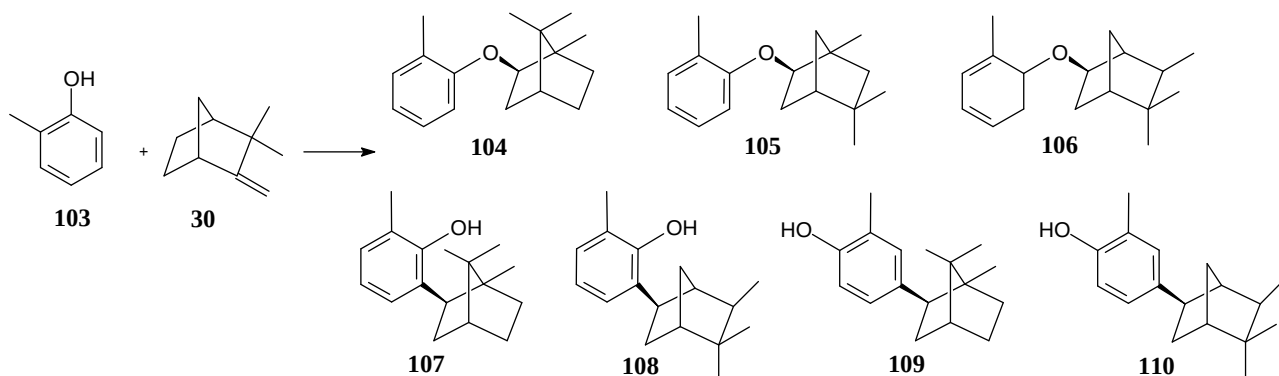
Исходный ион карбония можно генерировать разными способами, например, воздействием электрофильного агента на олефин, спирт, эфир или галогидпроизводное. Структура этого карбокатиона может влиять на ход молекулярной перегруппировки. Все описанные выше перегруппировки могут дать объяснение образованию различных терпенофенолов при взаимодействии фенола с камфеном. В результате каскада внутримолекулярных перегруппировок происходит рацемизация оптически активного камфена [224,257-259]. Аналогичный результат был получен нами при алкилировании фенола оптически активным камфеном в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$.

2.2 Алкилирование крезолов камфеном при участии крезолатов алюминия

Выход и структура продуктов реакции алкилирования зависит от многих факторов, и даже небольшие изменения в структуре исходного реагента приводят к совершенно иному течению процесса. Это и было показано нами на примере алкилирования изомерных крезолов камфеном в присутствии крезолатов алюминия: замещение происходит по *орто*-положению и заместитель имеет изоборнильное строение; на селективность процесса влияет положение метильной группы. Кроме того, была изучена зависимость состава продуктов реакции от соотношения исходных компонентов [260].

При алкилировании *о*-крезола **103** максимальный выход соединения **107** (85%) получен при эквимольных количествах исходных реагентов и температуре реакции 140 °С. При повышении температуры до 160 °С увеличивается содержание **108** (12%) и *пара*-изомеров **109** за счет перегруппировки **107** и **110** (6.5%). Образуемый в этих условиях основной продукт **107** и эфир *орто*-крезола **104** имеют изоборнильное строение терпенового заместителя (схема 42, табл. 3).

Схема 42



В случае использования катализатора в количестве 3% при алкилировании *о*-крезола камфеном за 6 часов при температуре 160°С образуется примерно равное количество эфира крезола **104** и алкилированного фенола **107** (43 и 48%). Конверсия исходных реагентов – 30%. Дальнейшее проведение реакции в этих условиях не привело к существенному изменению состава алкилата. При повышении температуры реакционной смеси до 180 °С увеличивается содержание продуктов С-алкилирования за счет термической перегруппировки эфира **104** при сохранении конверсии.

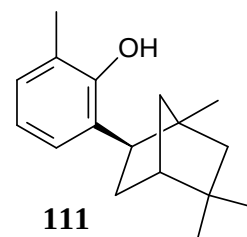
Таблица 3 – Условия и выходы продуктов реакции алкилирования крезолов камфеном

Соотношение крезол: камфен	Количество катализатора, %	Темп., °С	Время, ч	Конверсия, %	Продукты реакции, %				
					Эфиры	2-изоборнил-	2-изокамфил-	4-изоборнил-	Ди-алкил-крезол
орто-крезол									
1:1	10	140	6	80	3	85	10	2	-
1:1	10	160	6	90	3.5	77	12	4	2.5
1:1	3	160	6	30	43	48	2	1.5	-
		180	3		24	58	5	4	-
2:1	10	180	4	95	5	35	39	20	-
мета-крезол									
2:1	10	160	6	70	7	74	14	2	-
1:1	10	170	6	80	6.5	60*	20	3	-
пара-крезол									
1:1	10	220	3	100		66	12	-	20
1:1	10	170	6	70	7	77	6	-	10
2:1	10	160	6	60	21	63	5	-	5
2:1	10	200	2	80	2.5	84	9	-	4.5
1:2	10	180	6	95	1	10	2	-	87

*Сумма 6-терпенил-3-метилфенолов с изоборнильным и неустановленным строением терпенового заместителя.

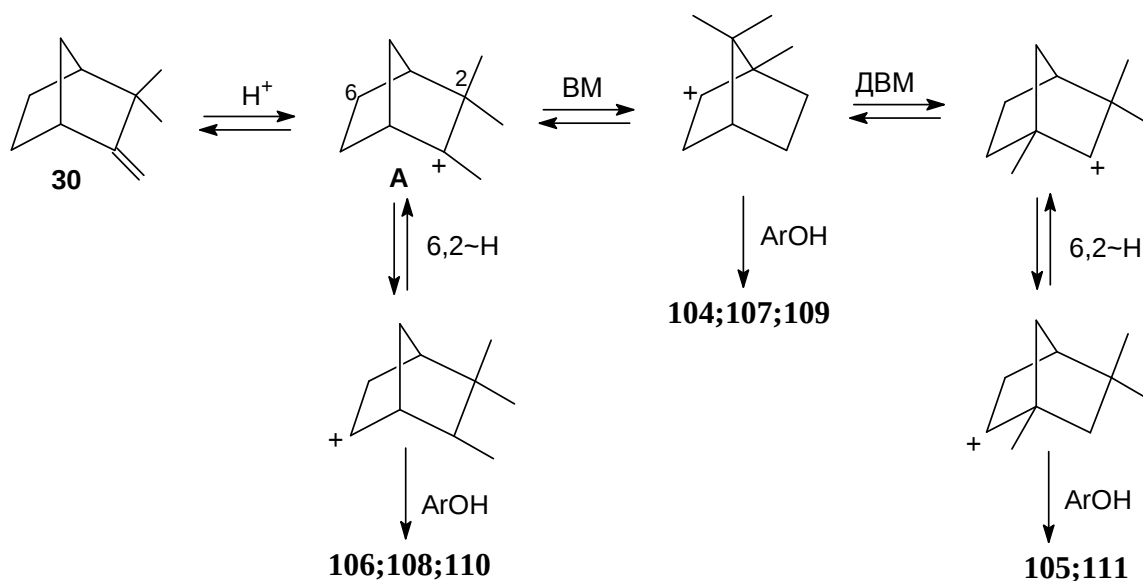
Значительное снижение стереоселективности реакции происходит при использовании избытка *о*-крезола. В условиях этой реакции образуются эфиры (104-106) (суммарный выход 5%).

Фракция фенолов содержит примерно в равных количествах *орто*-замещенные фенолы **107** (35%), **108** (39%) и 20% *пара*-алкилированного фенола **109**. Методом спектроскопии ЯМР установлено, что в качестве примеси в условиях этой реакции образуется фенол **111** с изофенхильным терпеновым заместителем.

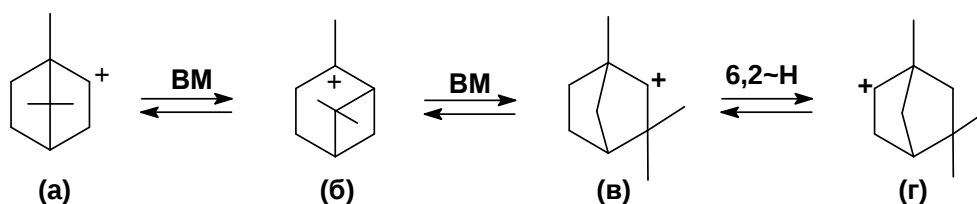


Как видно из схемы 43, если образование соединений с изоборнильным **104**, **107**, **109** и изокамфильным **106**, **108**, **110** заместителями можно описать одностадийными перегруппировками первоначально образующегося камфенгидрокатиона **A** (перегруппировка Вагнера-Меервейна и 6,2-гидридный сдвиг, соответственно), то соединения **105** и **111** могут образоваться только в результате тандемных или многошаговых перегруппировок иона (**A**).

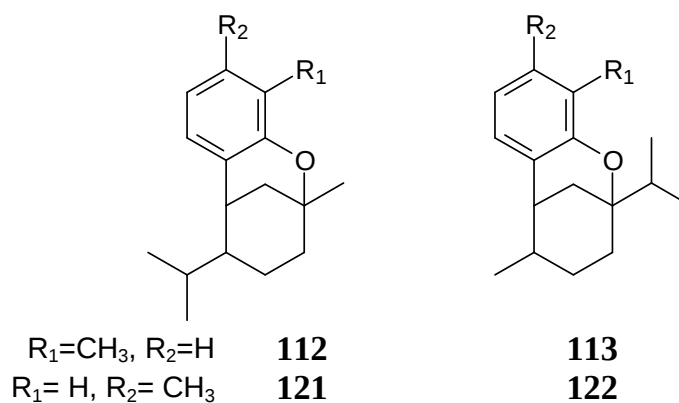
Схема 43



Переход от изокамфановой (а) к фенхановой (г) структуре может протекать через образование промежуточного пинанового катиона (б) [261-263]:



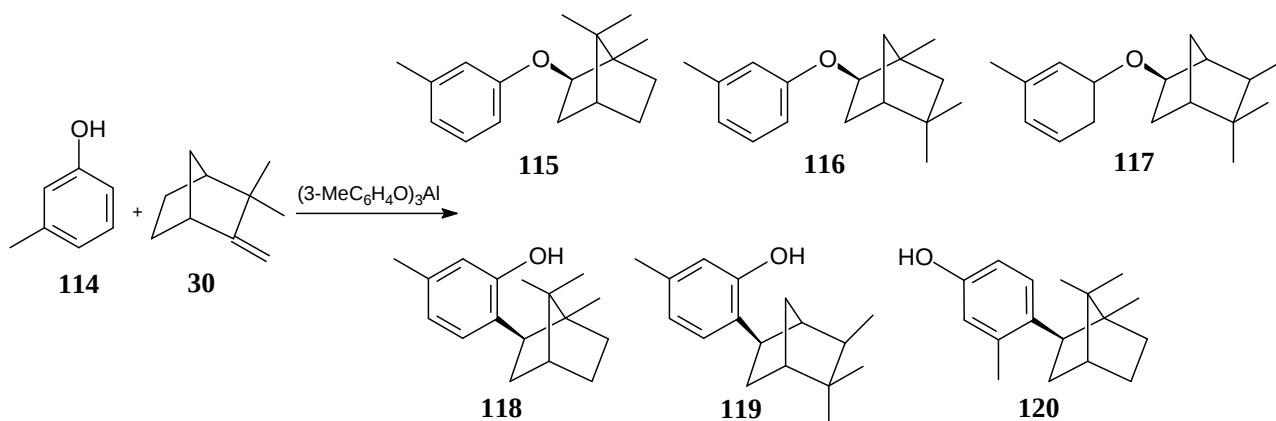
В рамках этой гипотезы получает объяснение образование эфиров хроманового типа **112**, **121** и **113**, **122** при раскрытии четырехчленного цикла в катионе пинановой структуры (б).



Эфиры хроманового типа были получены в качестве основных продуктов при алкилировании фенола α - и β -пиненами, лимоненом, которые образуют идентичные карбкатионы в ходе алкилирования.

Для реакции алкилирования *мета*-крезола **114** камфеном характерно образование сложной смеси эфиров независимо от условий реакции (схема 44, табл. 3). Реакционная способность *м*-крезола возрастает в результате совпадения активации *орто*- и *пара*-положений бензольного ядра, видимо поэтому выход продуктов реакции мало зависит от соотношения исходных реагентов.

Схема 44



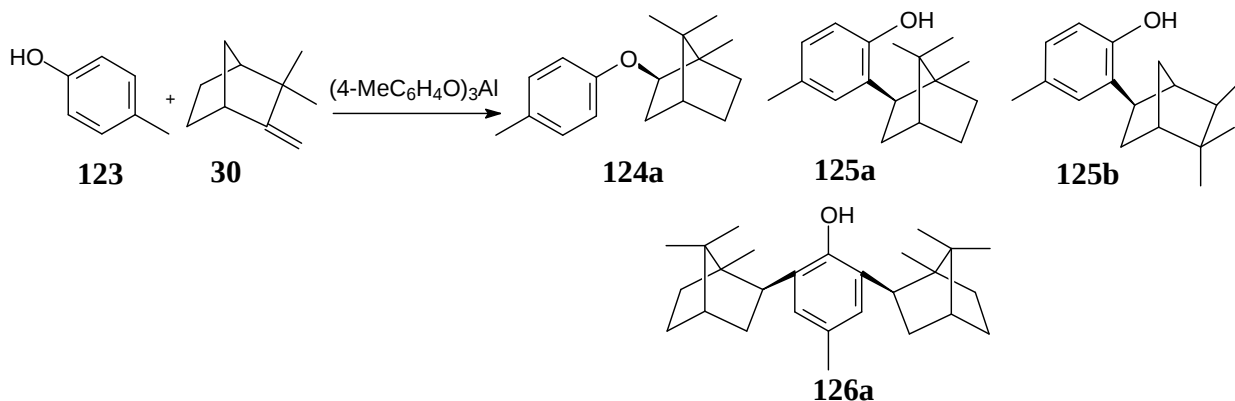
При избытке *мета*-крезола камфен быстро вступает в алкилирование и основным продуктом реакции является фенол **118** с изоборнильным строением терпенового заместителя (74%). Менее селективным процессом является алкилирование *мета*-крезола камфеном при эквимольных количествах реагентов. Фенольная фракция содержит до пяти изомеров, три из которых находятся примерно в одинаковом количестве – 20-30%. Хроматографически разделить смесь 6-терпенил-3-метилфенолов не удалось, поскольку значения R_f очень близки, основными компонентами смеси являются фенолы **118** и **119** (установлено методом ЯМР спектроскопии).

Для *пара*-крезола **123**, как и для *м*-крезола **114**, характерно снижение селективности процесса при соотношении исходных реагентов 1:1. Селективность и скорость реакции существенно увеличивается в случае избытка *пара*-крезола и нагревании реакционной смеси до 200 °С. Основным продуктом является 2-изоборнил-4-метилфенол **125a**, в качестве побочных продуктов образуются 2-изокамфил-4-метилфенол **125b** и изоборниловый эфир *n*-крезола **124a** (схема 45, табл. 3).

Для алкилирования *n*-крезола характерно образование 2,6-дитерпенил-4-метилфенолов (87%, табл. 3), чему способствуют строение исходного фенола **123** и

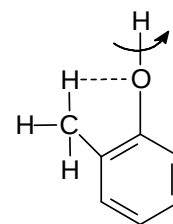
достаточно высокая температура проведения процесса. Использование двукратного избытка камфена при 180 °С приводит к образованию 2,6-диизоборнил-4-метилфенола **126a** с выходом 74 %.

Схема 45



Было установлено, что алкилирование *мета*- и *пара*-крезолов камфеном проходит стереоселективно в присутствии избытка исходного фенола, чем отличается от алкилирования *орто*-крезола, для которого характерно резкое снижение стереоселективности процесса в этих условиях.

Строение 2-метилфенола способствует увеличению его кислотности за счет образования слабой внутримолекулярной водородной связи с участием метильной группы в *орто*-положении [264,265]. В результате связь О-Н несколько сильнее поляризуется, и диссоциация происходит легче. Поэтому при избытке 2-метилфенола, когда значительное количество его находится в свободном виде, происходит уменьшение регио- и стереоселективности алкилирования *орто*-крезола камфеном.



Таким образом, в большей степени реакция алкилирования изомерных крезолов проходит в организованной сфере алюминия. Этим объясняется и регио- и стереоселективность алкилирования крезолов: основной продукт реакции – крезол с изоборнильным заместителем в *орто*-положении относительно гидроксильной группы (75-85%).

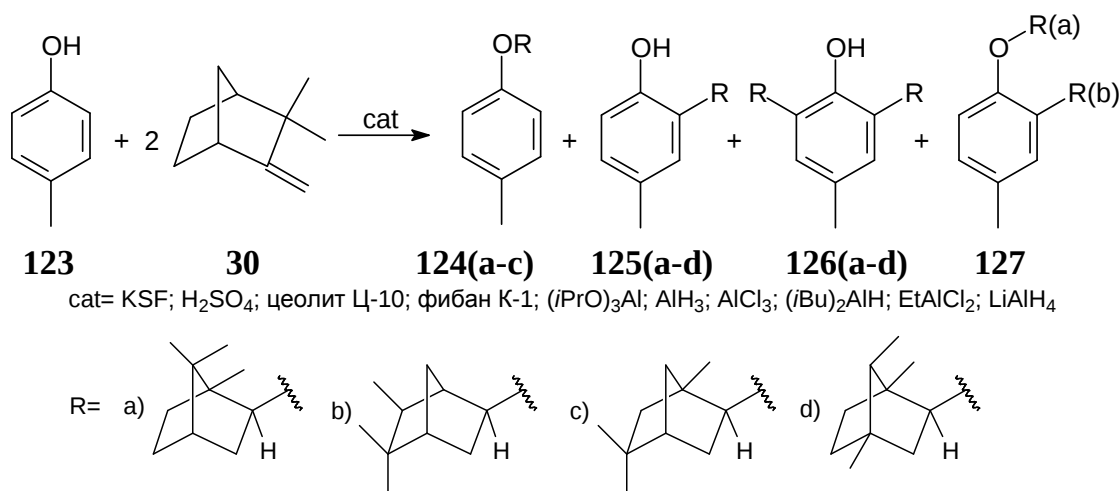
2.2.1 Разработка технологичного метода синтеза 2,6-диизоборнил-4-метилфенола

Было показано, что алкилирование *n*-крезола двукратным избытком камфена в присутствии крезолата алюминия проходит с высокой конверсией (95%) и селективностью – с выходом до 74 % образуется 2,6-диизоборнил-4-метилфенол.

Установлено, что *n*-крезол, имеющий два изоборнильных фрагмента в *орто*-положении по отношению к гидроксильной группе, обладает рядом практически полезных свойств. Для этого соединения выявлен широкий спектр фармакологической активности, включающей антиоксидантную, гемореологическую, антитромбоцитарную, антитромбогенную, антигипоксическую, эндотелийпротекторную, церебропротекторную активности и способность повышать мозговой кровоток, которые сочетаются с низкой токсичностью (4 класс опасности, ГОСТ 12.1.007–76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности») [266-276].

В связи с этим возникает практическая задача разработки технологичного и эффективного метода синтеза 2,6-диизоборнил-4-метилфенола **126a**. Для разработки технологичного метода синтеза проведен цикл исследований по изучению различных кислотных катализаторов (Н-кислот и кислот Льюиса) гомогенного и гетерогенного характера. В качестве катализаторов для алкилирования *n*-крезола **123** камфеном **30** исследовали: монтмориллонит KSF, цеолит Ц-10, ФИБАН К-1 и серную кислоту; $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, AlH_3 , AlCl_3 , $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$, EtAlCl_2 , LiAlH_4 (схема 46, табл. 4).

Схема 46



При использовании $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, видимо, сначала происходит образование смешанного алкоксида изопропилата и фенолята алюминия $(i\text{-PrO})_{3-n}\text{Al}(\text{OPh})_n$, который

затем участвует в реакции алкилирования в качестве катализатора. Алкилирование проходит при 180 °С с образованием до 69 % диалкилированных продуктов (табл. 4). В качестве основного продукта выделен 2,6-диизоборнил-4-метилфенол **126a** с выходом 52 %. Выход 2-изоборнил-4-метилфенола **125a** составил 26%.

Известно, что кислота Льюиса AlCl_3 и алюминийорганические соединения более активные катализаторы, использование которых позволяет значительно уменьшать температуру реакции. Взаимодействие *n*-крезола с камфеном проходит с практически полной конверсией, однако селективность синтеза 2,6-диизоборнил-4-метилфенола с использованием этих соединений невысокая. Так при использовании AlCl_3 в качестве катализатора образуется смесь моно- **125** и диалкилированных **126** продуктов с изоборнильным (**a**), изокамфильным (**b**) и изофенхильным (**c**) заместителями. Снижению селективности способствует также выделение HCl . Наличие H^+ приводит к повышению интенсивности протекания побочных реакций. При добавлении пиридина или триэтиламина к реакционной смеси для связывания выделяющейся соляной кислоты алкилирование не идет. Можно предположить, что происходит координация атома азота на атоме алюминия, что препятствует прохождению процесса алкилирования фенола камфеном в организованной сфере алюминия, т.е. имеет место ингибирование катализатора.

Использование гидридов алюминия AlH_3 и $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ приводит к взаимодействию исходного фенола с гидридами с образованием смешанного комплекса (например, $(i\text{-Bu})_{2-n}\text{Al}(\text{OPh})_n$), который в дальнейшем и выступает в качестве катализатора. Предполагалось снизить температуру реакционной смеси до 100 °С при использовании гидридов алюминия. Однако преобладающими продуктами реакции в этих условиях являются фенилизоборниловый эфир **124a** и 2-изоборнил-4-метилфенол **125a** примерно в равных количествах. Исследованные катализаторы выступают в качестве доноров протона, в первую очередь, и реакция проходит вне координационной сферы алюминия.

Следует отметить, что при добавлении к крезолу алюминия в качестве сокатализатора этилдихлоралюминия при 150 °С селективность процесса падает и образуется целый набор продуктов О- и С-алкилирования с различным строением терпенового заместителя. Для этой реакции отмечено образование значительных количеств продуктов осмоления. При использовании в качестве каталитической системы крезолата алюминия, нанесенного на окись алюминия, алкилирование *пара*-крезола камфеном не идет.

Таблица 4 – Условия и продукты алкилирования *n*-крезола камфеном в присутствии алюминийсодержащих катализаторов

Условия реакции	Конверсия <i>n</i> -крезола, %	Продукты реакции, %										
		126			125				124			*
		(a)	(b)	(c)	(a)	(b)	(c)	(d)	(a)	(b)	(c)	
(4-CH ₃ -PhO) ₃ Al												
180 °C, 6 ч	95	10	2		74	7	6		1**			
(i-PrO) ₃ Al												
180 °C, 7 ч	99	52	10	7	26	3	-	-	-	-	-	-
AlCl ₃												
150 °C, 15 ч	99	29	26	18	11	12	4	-	-	-	-	-
AlH ₃												
140 °C, 6 ч	91	5	-	-	40	4	-	-	51	-	-	-
(i-Bu) ₂ AlH												
100 °C, 12 ч	100	-	-	-	44	2	4	-	42	3	3	-
(4-CH ₃ -PhO) ₃ Al + EtAlCl ₂												
150 °C, 3 ч, (EtAlCl ₂ -0.2%)	98	28	10	6	15	10	-	5	1	-	-	16
150 °C, 3 ч, (EtAlCl ₂ -1%)	92	18	5	-	24	3	-	1	25	-	-	26

* - продукты осмоления

** - смесь эфиров

Таким образом, крезолат алюминия и изопропилат алюминия являются селективными катализаторами для целевого получения 2,6-диизоборнил-4-метилфенола [277].

Однако к недостаткам гомогенных органоалюминиевых соединений можно отнести необходимость дополнительной обработки реакционной смеси и невозможность регенерации катализатора.

Гетерогенный катализ является привлекательной альтернативой гомогенным катализаторам, поскольку имеет ряд преимуществ: технологичность процесса, возможность избежать деструкции катализатора путем гидролиза, обработка реакционной смеси сводится к минимуму (фильтрация и промывка), хемо-, регио- и стереоселективность могут быть оптимизированы.

В представленной работе приведены результаты исследований реакции алкилирования *n*-крезола **123** камфеном **30** в присутствии различных кислотных катализаторов гетерогенного характера (цеолит, сульфокатионит ФИБАН К-1, глины) при различных температурах (схема 46, табл. 5) [278].

Глина KSF является твердой кислотой Льюиса, но на поверхности катализатора частично содержится H_2SO_4 , чаще всего используется в качестве катализатора в этерификации. ФИБАН К-1 представляет собой волокнистый сильнокислотный катионит с функциональной группой SO_3H^+ , полимерную основу составляет полипропиленовое волокно с привитым сополимером стирола и дивинилбензола, рабочий температурный интервал 0–100 °С. ФИБАН К-1 является эффективным катализатором синтеза метил-*трет*-алкиловых эфиров, изомеризации олефинов, дегидратации спиртов, а также для окислительно-восстановительных процессов [279–281].

Алкилирование *n*-крезола **123** камфеном **30** в присутствии глины монтмориллонит KSF проходит с хорошей конверсией (98–100%) (табл. 5). Однако селективность этого катализатора недостаточно высока. При 40 °С происходит образование эфиров **124(a-c)** с различным строением терпенового заместителя с суммарным выходом до 64% и образуется 2-изоборнил-4-метилфенол **125a** с выходом до 35%, при полном отсутствии диалкилированных продуктов **126**. При 70 °С в качестве основного продукта образуется ранее не описанное соединение **127** с выходом 47%, этот продукт был также получен при использовании ФИБАНА К-1 (36%). При повышении температуры реакции до 100 °С в качестве основного продукта образуется моноалкилированный *n*-крезол с изокамфильным

заместителем **125b**, выход дизамещенных крезолов увеличивается до 33%, причем преобладает фенол **126b**.

Сравнительное исследование глины К-10, отличающейся от монтмориллонита KSF удельной поверхностью (240 и 10 м²/г соответственно), позволило незначительно увеличить выход целевого продукта **126a**. В целом селективность данного катализатора была невысокой (табл. 5).

Алкилирование *n*-крезола **123** камфеном **30** в присутствии H₂SO₄ проходит с конверсией 70–100%. При 100 °С в качестве основного продукта образуется фенилизорборниловый эфир **124a** с выходом до 60%. Суммарный выход диалкилированных фенолов **126b,c** составляет 19%. При повышении температуры реакционной смеси до 140–160 °С выход диалкилированных фенолов **126a-d** увеличился до 64%. Отличительной особенностью данной реакции при 140 °С является образование диалкилированного фенола **126d** с 1,4,7-анти-триметилбицикло[2.2.1]гептильным строением заместителя.

Проведение реакции в присутствии сульфокатионита ФИБАН К-1 при 100 °С способствовало С-алкилированию с перегруппировкой исходного камфена до изоборнильной, изокамфильной и 1,4,7-анти-триметилбицикло[2.2.1]гептильной структуры терпенового заместителя. В качестве основного продукта образуется соединение **127** с выходом 36 %. Низкотемпературный режим алкилирования в присутствии катализатора ФИБАН К-1 является селективным методом получения эфира **124a**.

Использование цеолитов Ц-10, Ц-100 также приводит в основном к образованию продуктов О-алкилирования независимо от температурного режима (табл. 5).

В результате были предложены способ получения изокамфилфенолов с использованием глины монтмориллонит KSF и синтеза фенилтерпеновых эфиров в присутствии кислотных гетерогенных катализаторов (цеолитов, сульфокатионита ФИБАН К-1). Однако для селективного получения 2,6-диизоборнил-4-метилфенола эффективным катализатором является крезолат алюминия.

Таблица 5 – Условия и продукты алкилирования *n*-крезола камфеном в присутствии кислотных катализаторов

Условия реакции*	Конверсия <i>n</i> -крезола, %	Выходы продуктов, %												
		126				125				124			127	**
		(a)	(b)	(c)	(d)	(a)	(b)	(c)	(d)	(a)	(b)	(c)		
Глина KSF														
40 °С, 7 ч	99	-	-	-	-	35	-	-	-	23	30	11	-	-
70 °С, 3 ч	98	5	10	6	-	-	2	-	-	4	1	-	47	17
100 °С, 1.5 ч	100	8	25	-	-	6	44	-	-	1	-	-	-	15
Глина К-10														
40 °С, 8 ч	99	29	2	-	-	7	1	-	-	47	13	-	-	
70 °С, 2 ч	99	21	32	1	-	16	22	-	3	4			-	
100 °С, 2 ч	98	24***	35	-	-	21	20	-						
Цеолит Ц-10														
20 °С, 24 ч	96	-	-	-	-	6	5	3	-	71	3	1	-	10
100 °С, 1 ч	98	4	6	-	-	9	1	-	-	46	18	-	-	14
Цеолит Ц-100														
20 °С, 48 ч	99	-	-	-	-	-	-	-	-	86	1	13	-	-
100 °С, 2 ч	98	30				12	3	-	2	36	17		-	-
H ₂ SO ₄														
100 °С, 1 ч	70	-	7	12	-	2	4	-	-	60	13	-	-	-
140 °С, 3.5 ч	100	9	35	7	13	16	1	-	1	2	-	-	-	16
160 °С, 1 ч	98	4	38	11	-	11	8	-	-	21	3	-	-	4

Продолжение таблицы 5

Условия реакции	Конверсия <i>n</i> -крезола, %	Выходы продуктов, %												
		126				125				124			127	**
		(a)	(b)	(c)	(d)	(a)	(b)	(c)	(d)	(a)	(b)	(c)		
ФИБАН К-1														
40 °С, 2 ч	99	-	-	-	-	17				82	1		-	-
70 °С, 2 ч	99	-	-	-	-	-	-	-	-	98	2		-	-
100 °С, 4 ч	92	-	8	8	-	13	18	-	12	-	-	-	36	5

* - температурный режим создается кипячением в соответствующем растворителе (), нагрев выше 100 °С проходит в расплаве.

** - продукты осмоления;

*** - в смеси с 125с

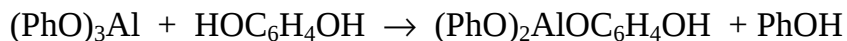
2.3 Алкилирование двухатомных фенолов камфеном

Закономерности протекания реакции, обусловленные структурой карбкатиона и исходного фенола, установленные на примере алкилирования фенола и изомерных крезолов, прослеживаются и при алкилировании двухатомных фенолов.

Пространственно-затрудненные двухатомные фенолы нашли наибольшее применение как антиокислители, обладающие высокой эффективностью, термической стабильностью, низкой токсичностью и дешевизной. В природе чаще всего встречаются двухатомные фенолы (гидрохинон, пирокатехин) и их производные. Фенольные соединения, содержащие в молекуле изопреноидный фрагмент, представляют интерес в плане изучения их биологической активности, о чем свидетельствует ее широкий спектр для природных терпенофенолов. Фенолы растительного происхождения – эффективные антиоксиданты, мощные радио- и гепатопротекторы; известно также, что алкилрезорцин и алкилпирокатехин проявляют ювенильногормональные и противоопухолевые свойства [5,16-19,213]. Эти несомненные достоинства фенолов обусловили наш интерес к синтезу терпенофенолов и изучению селективности реакций между двухатомными фенолами и терпенами.

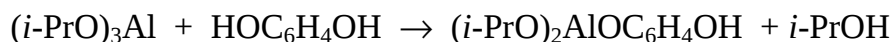
Алкилирование двухатомных фенолов олефинами при использовании различных кислотных катализаторов (минеральные кислоты, сульфокатионитные смолы, органические сульфокислоты) изучено достаточно подробно. В тоже время феноксиды металлов, включая фенолят алюминия, мало изучены в реакциях алкилирования многоатомных фенолов и их эфиров. Исключением являются работы [81,133,134].

Фенолят алюминия, как один из наиболее активных органоалюминиевых катализаторов, используется для получения *in situ* смешанных феноксидов алюминия, действующих в качестве катализаторов. Использование $(\text{PhO})_3\text{Al}$ при алкилировании двухатомных фенолов сопровождается изменением самого катализатора, что связано с реакцией обмена феноксидных групп катализатора и реагента [135]:



Выделяющийся в результате этой реакции фенол вступает в процесс алкилирования, увеличивая тем самым количество побочных продуктов. Чтобы

исключить эти побочные реакции использовали изопропилат алюминия для получения катализатора (смешанный алкоксид) *in situ*:



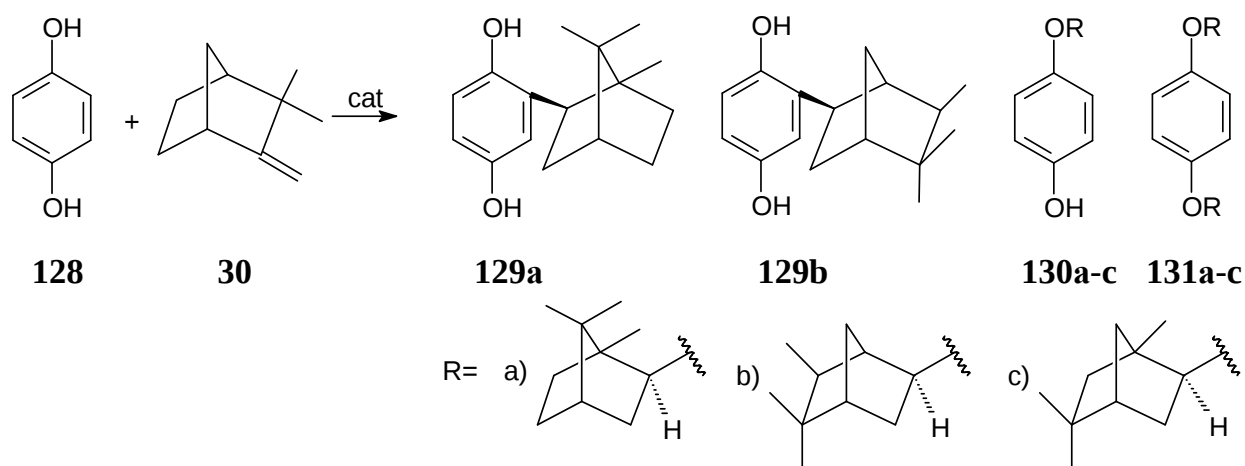
Нами исследовано алкилирование пирокатехина, резорцина и гидрохинона камфеном в присутствии фенолята алюминия $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и изопропилата алюминия $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, которые использовали как источник алюминия для получения *in situ* смешанных феноксидов алюминия, действующих в качестве катализаторов.

Обменом феноксидных групп катализатора объясняется и тот факт, что во всех реакциях в качестве побочного продукта образуется *орто*-изоборнилфенол (5%). В случае $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ эти побочные продукты не образуются, что и является преимуществом данного катализатора.

2.3.1 Алкилирование гидрохинона камфеном

Направления реакции алкилирования гидрохинона **128** камфеном можно представить схемой 47.

Схема 47



Реакция проходит с хорошей конверсией с выходом основного продукта до 70%, но изменение соотношения исходных реагентов приводит к существенному изменению состава алкилата: основными продуктами реакции является либо 2-изоборнил-1,4-диоксибензол **129a**, либо моно-изоборниловый эфир гидрохинона **130a** (табл. 6).

При использовании избытка камфена в качестве основного продукта выделили моноэфир гидрохинона **130a**, в качестве побочных продуктов образуются моноэфиры гидрохинона с изокамфилным **130b** и изофенхильным **130c**

терпеновым фрагментом. В этой реакции интересно образование диэфиров гидрохинона **131** с различным строением терпенового заместителя, основным из которых является эфир **131a**. Среди продуктов этой реакции идентифицированы диэфиры **131b,c** с изокамфильным и изофенхильным заместителями, но их содержание незначительно ~0.5%. Кроме того, образуется диалкилированный хинон с изоборнилным строением терпеновых заместителей.

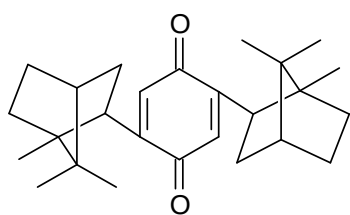
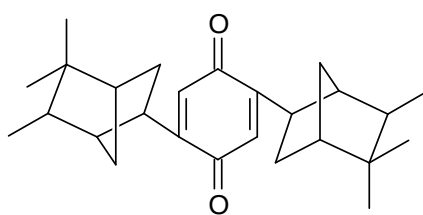
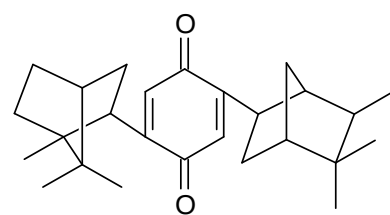
Таблица 6 – Условия и продукты алкилирования гидрохинона камфеном

Отношение 128:30 (моль)	Время реакции, температура	Конверсия, %	Продукты реакции, %						
			129a	129b	130a	130b	130c	131a	132
1 : 2	6 ч 160 °C	63	5.6	8	70	2	1.5	9.5	2
1 : 1	10 ч 170 °C	75	71	9.5	6			-	-
2 : 1	6 ч 160 °C	80	48	20	8			-	11

При эквимольных соотношениях гидрохинона и камфена реакция алкилирования проходит селективно с образованием моноалкилированных 1,4-диоксибензолов **129a** и **129b**. Основным продуктом реакции является 2-изоборнил-1,4-диоксибензол **129a** (71%). Увеличение количества гидрохинона приводит к увеличению скорости реакции, но при этом селективность процесса падает. Количество гидрохинона **129b** с изокамфильным заместителем возрастает до 20%.

Уменьшение селективности и увеличение скорости процесса в случае избытка гидрохинона можно объяснить возрастанием концентрации доноров протонов.

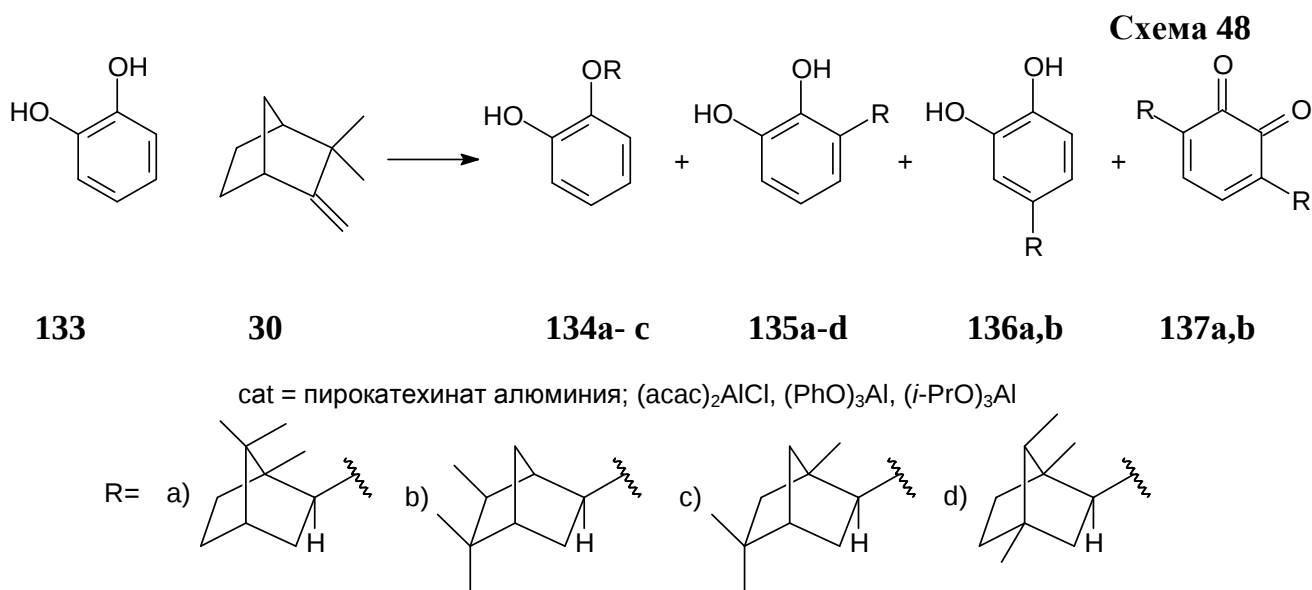
Двухатомные фенолы подвергаются окислению и этим можно объяснить появление в условиях этой реакции диалкилированного хинона **132**. Причем, кроме хинона **132a** с изоборнилным строением терпеновых заместителей образуется хинон **132b** с изокамфильными заместителями, а также присутствует хинон **132d** с разными терпеновыми фрагментами.

**132a****132b****132d**

Таким образом, алкилирование гидрохинона камфеном в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ проходит селективно с хорошим выходом основного продукта **129a** или **130a**; изменение соотношения исходных компонентов значительно влияет на направление реакции [282].

2.3.2 Алкилирование пирокатехина камфеном

Нами показано, что при алкилировании пирокатехина камфеном в присутствии гомогенных алюминийсодержащих и гетерогенных кислотных катализаторов на селективность и состав продуктов реакции влияет тип катализатора [283,284]. Так в результате взаимодействия пирокатехина **133** с камфеном **30** при температуре 160-170 °С независимо от используемого алюминийсодержащего катализатора в качестве основного продукта образуется моноэфир пирокатехина с изоборнильным строением терпенового заместителя **134a** (схема 48, табл. 7,8).



Было установлено, что в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ С-алкилирование пирокатехина происходит только при достаточно высокой температуре (200 °С). Вероятно, в этом случае каталитическое влияние $(\text{PhO})_3\text{Al}$ отсутствует, а действует

термодинамический фактор перегруппировки эфира пирокатехина. Кроме продукта **135a** образуются фенол с изокамфильным заместителем **135b** и алкилированный фенол **136a**. В присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ С-алкилирование с образованием 3- и 4-алкилированных фенолов **135a**, **135b** и **136a** возможно при 200 °С и соотношении исходных реагентов 1:1 либо при использовании избытка пирокатехина (табл. 7).

Использование пирокатехината алюминия в этой реакции при 120 °С подобно $(\text{PhO})_3\text{Al}$ способствует преимущественному образованию изоборнилового эфира пирокатехина **134a** (78%). С повышением температуры реакционной смеси до 160 °С селективность процесса снижается и образуется смесь продуктов О- и С-алкилирования с различными терпеновыми заместителями.

Попытка сдвинуть реакцию в сторону С-алкилирования с использованием $(\text{асас})_2\text{AlCl}$ привела к образованию продуктов О- и С-алкилирования с изоборнильным и изокамфильным терпеновым заместителем. Снижению селективности способствует выделение HCl . Наличие H^+ приводит к повышению интенсивности протекания побочных реакций.

С целью селективного получения С-алкилированного пирокатехина мы исследовали гетерогенные кислотные катализаторы для алкилирования пирокатехина **133** камфеном **30** (табл. 8).

Взаимодействие двухатомного фенола **133** с камфеном с участием сульфокислотного катионита ФИБАН К-1 при кипячении в CH_2Cl_2 протекает с высокой селективностью и дает один продукт – моноэфир пирокатехина **134a** с выходом до 99%. Отмечено, что повышение температуры реакционной смеси (кипячение в гексане и в гептане) приводит к уменьшению селективности процесса с образованием сложной смеси продуктов О- и С-алкилирования с различным строением терпенового заместителя. Двухатомные фенолы легко подвергаются окислению и этим можно объяснить появление в этих условиях продуктов окисления, в том числе диалкилированных хинонов **137a,b**.

Таблица 7 – Условия и продукты алкилирования пирокатехина камфеном

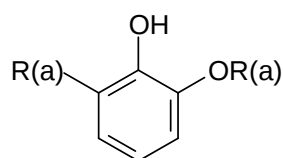
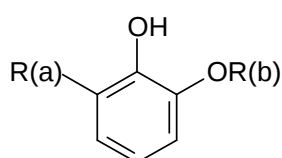
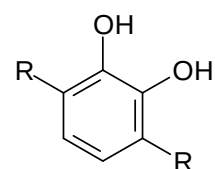
Соотношение 133 : 30	Условия реакции	Конверсия, %	Соотношение продуктов реакции, %								137a	138
			134			135		136				
			a	b	c	a	b	a	b			
(PhO) ₃ Al												
1:1	160-170 °C, 12 ч	98	68	12	19	1	-	-	-	-		
	200 °C, 13 ч	99	-	3	32	25	17	-	-	-		
1:2	160-170 °C, 13 ч	98	76	8	13	3	-	-	-	-		
2:1	160-170 °C, 6 ч	99	56	2	24	14	4	-	-	-		
(i-PrO) ₃ Al												
1:1	160-170 °C, 8 ч	95	62	13	14	5	5	-	-	-		
	200 °C, 9 ч	98	-	13	37	20	31	-	-	-		
1:2	160-170 °C, 13 ч	96	72	11	12	4	-	-	-	-		
2:1	160-170 °C, 6 ч	98	12	-	50	22	16	-	-	-		
Пирокатехинат алюминия												
1:1	120 °C, 10ч	50	78	6	1	5	-	10	-	-	-	
	160 °C, 3ч	80	37	14	4	11	4	16	5	3	5	
(acac) ₂ AlCl												
1:1	160 °C, 4 ч	90	38	13	-	22	2	13	3	-	-	

Таблица 8 – Условия и продукты алкилирования пирокатехина камфеном в присутствии кислотных катализаторов

Соотношение 133 : 30	Условия реакции	Конверсия %	Соотношение продуктов реакции, %																	
			134			135				136				137	138	139	140			
			a	b	c	b	a	c	d	b	a	c	d				b	a	c	d
ФИБАН К-1																				
1:1	100°C C ₇ H ₁₆ , 2 ч	85	1	-	-	20	12		-	26	7	-	-	8	-	-	3	3		
	70°C C ₆ H ₁₄ , 4 ч	99	24	8	3	8	5		-	8	7		-	2	7	5	8	6		-
	40°C CH ₂ Cl ₂ 2 ч	90	99	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
КСФ																				
1:1	40°C CH ₂ Cl ₂ 3 ч	99	87	13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	100°C C ₇ H ₁₆ , 2 ч	98	-	4	-	16	8			51	-	-	-	-	4	17	-	-	-	-
	100°C 3 ч	91	-	-	-	7	3	-	-	57	-	-	-	-	-	-	11	9	4	8
	160°C 2 ч	98	1			12	3	3	15	40	-	-	-	3	-	-	9	14		
1:2	120°C 4 ч	98	8	7	-	6	4		-	38	5		-	-	10	1	21	-	-	-
	160°C 3 ч	98	-	-	-	12				50	-	7			-	-	31			

Интересной особенностью алкилирования пирокатехина камфеном в присутствии глины KSF является преимущественное образование продуктов с изокамфильным (**b**) терпеновым заместителем. Кроме того, независимо от температурного режима и соотношения исходных реагентов основным продуктом является 4-изокамфил-1,2-дигидроксибензол **136b** (38-57%). Однако, проведение реакции при 40 °С (CH₂Cl₂) способствует селективному образованию эфира **134a**, как и в случае с ФИБАНом К-1. При взаимодействии пирокатехина с избытком камфена получена сложная смесь 3,6- и 4,6-диалкилированных фенолов. Причем в этом случае не были обнаружены продукты с изоборнильным заместителем.

При использовании гетерогенных кислотных катализаторов получены диалкилированные пирокатехины **138-140** (табл. 8). Особенно интересно образование соединений **138** и **139** – результата О- и С-алкилирования одной молекулы пирокатехина.

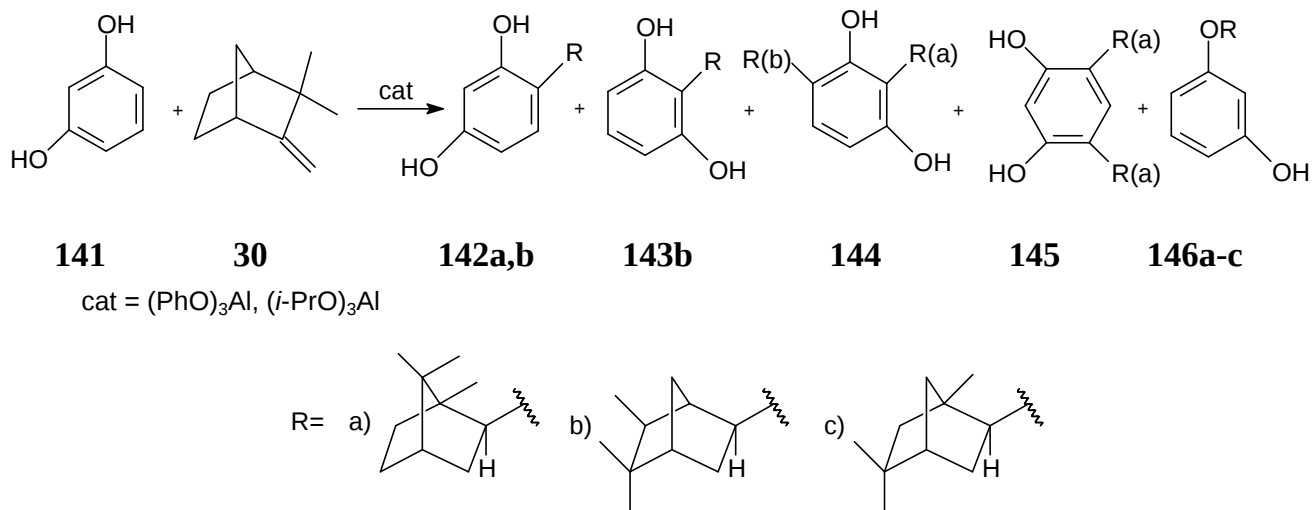
**138****139****140a-d**

Таким образом, гомогенные органоалюминиевые соединения являются селективными катализаторами для О-алкилирования пирокатехина, продукты реакции имеют в основном изоборнильный алкильный заместитель. Исследованные гетерогенные катализаторы способствуют селективному образованию целевых продуктов. Использование низкотемпературного режима в присутствии KSF и ФИБАН К-1 способствует О-алкилированию и образованию эфиров с изоборнильной структурой терпенового фрагмента. Наиболее селективным гетерогенным катализатором для получения С-алкилированного пирокатехина является монтмориллонит KSF, который, однако, приводит к перегруппировке терпенового фрагмента с образованием изокамфильного заместителя.

2.3.3 Алкилирование резорцина камфеном

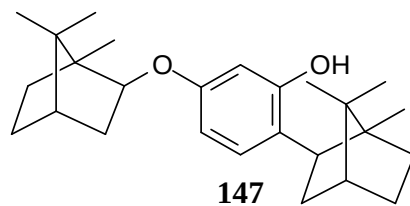
Алкилирование резорцина **141** камфеном **30** проводили с участием каталитических количеств (PhO)₃Al и (i-PrO)₃Al при 120 °С, 160–170 °С (схема 49, табл. 9) [283,285].

Схема 49



Взаимодействие фенола **141** с терпеном **30** (мольное соотношение 1:1; 2:1) при 120 °С независимо от используемого катализатора приводит к образованию в качестве основного продукта 4-замещенного резорцина с изоборнильным строением терпенового заместителя **142a** с выходами 50–80%. Повышение температуры реакционной смеси при использовании эквимольных количеств резорцина и камфена приводит к уменьшению селективности процесса и увеличивает выход диалкилированных резорцинов **144** и **145**. В условиях избытка резорцина и температуре реакции 160–170 °С в присутствии любого из исследуемых катализаторов кроме продукта алкилирования **142a** получены фенолы с изокамфильным строением терпенового заместителя **142b** и **143b**, кроме того происходит образование смол (до 7%).

При взаимодействии резорцина с избытком камфена при 160 °С в качестве основных продуктов реакции получены несимметрично замещенный резорцин **144** и симметричный **145**. Алкилирование при 120 °С в этом случае является неселективным процессом, из реакционной смеси был выделен продукт **147** – результат С- и О-алкилирования одной молекулы резорцина. Указанные закономерности сохраняются при использовании обоих катализаторов.



В смеси моноэфиров **146(a-c)** содержится значительное количество эфира **146c** с изофенхильным строением терпенового заместителя, что является интересной особенностью алкилирования резорцина камфеном (схема 49, табл. 9).

При алкилировании пирокатехина и гидрохинона изофенхильные эфиры были выделены в следовых количествах.

Таблица 9 – Условия и продукты алкилирования резорцина камфеном

Соотно- шение 141:30	Условия реакции	Конвер- сия, %	Соотношение продуктов реакции, %						
			142		143b	144	145	146a-c	147
			a	b					
(PhO) ₃ Al									
1:1	120°C, 8 ч	99	58	-	-	8	25 44/56*	9	-
	160– 170°C, 8 ч	90	30	5	-	19	37 42/58	8	-
1:2	120°C, 11 ч	98	27	22	-	-	32 43/57	12	27
	160°C, 5 ч	98	3	2	-	17	64 39/61	14	-
2:1	120°C, 8 ч	98	74	-	2	-	18 40/60	2	-
	160– 170°C, 11 ч	98	56	28	8	-	-	-	-
(i-PrO) ₃ Al									
1:1	120°C, 7ч	98	50	-	-	-	36 38/62	10	-
	160– 170°C, 8 ч	90	26	2	-	6	49 34/66	15	-
1:2	120°C, 10 ч	98	17	-	-	-	38 45/55	14	30
	160°C, 5 ч	100	5	3	-	36	49 43/57	7	-
2:1	120°C, 7 ч	98	81	-	4	-	13 45/55	-	-
	160– 170°C, 9 ч	98	60	28	4	-	-	-	-

* - указано соотношение *рац-/мезо*-диастереомеров, соответственно.

Вследствие согласованного ориентирующего эффекта гидроксигрупп резорцина реакция проходит значительно быстрее, чем в случае пирокатехина и

характеризуется высоким выходом дизамещенного резорцина **145** независимо от соотношения реагентов. Более сложный изомерный состав продуктов алкилирования – следствие прохождения реакции вне сферы алюминия. Кроме того, был выделен диалкилированный резорцин **144**, в молекуле которого присутствуют одновременно изоборнильный и изокамфильный заместители.

Таким образом, изучены закономерности алкилирования дигидроксibenзолов камфеном в присутствии гомогенных алюминийсодержащих и гетерогенных кислотных катализаторов. Установлено влияние типа катализатора на селективность и состав продуктов реакции. Показано, что фенолят алюминия является селективным катализатором для алкилирования гидрохинона, но направление реакции по пути С- или О-алкилирования значительно зависит от соотношения исходных компонентов. Образование моноэфира пирокатехина с изоборнильным строением терпенового заместителя происходит селективно в присутствии гомогенных органоалюминиевых соединений. Этот же эфир получен с использованием низкотемпературного режима в присутствии гетерогенных катализаторов глины KSF и сульфокатионита ФИБАН К-1. Для селективного получения изокамфилпирокатехина необходимым условием является использование гетерогенного катализатора монтмориллонит KSF.

Показано, что состав продуктов алкилирования резорцина камфеном в значительной степени определяется соотношением исходных компонентов и не зависит от структуры алюминий содержащего соединения. Это подтверждает образование *in situ* смешанных феноксидов алюминия или феноксиалкоксидов алюминия (в случае $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$), выполняющих в дальнейшем роль катализаторов.

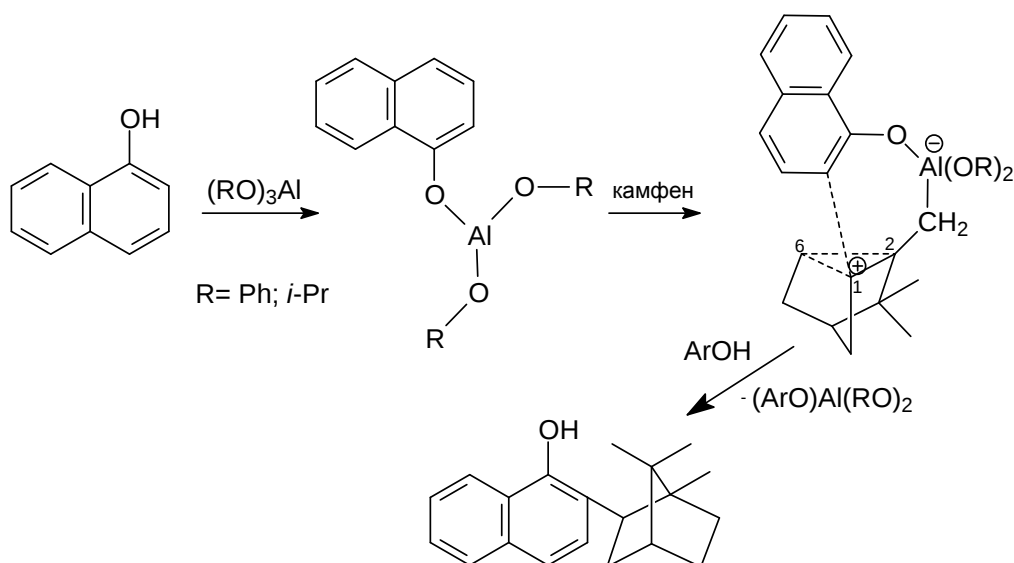
2.4 Алкилирование нафтолов камфеном

Закономерности, установленные в реакциях алкилирования фенолов, были подтверждены при направленном синтезе терпенонафтолов.

В представленной работе алкилирование 1-нафтола **148** камфеном **30** изучено в присутствии каталитических количеств органоалюминиевых соединений $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ при различных соотношениях исходных реагентов и температурах 100 и 160 °С [286]. Механизм протекания алкилирования 1-нафтола камфеном в присутствии алюминийсодержащих катализаторов можно представить

схемой 50 (взаимодействие приведено без учета возможного процесса димеризации феноксидов алюминия).

Схема 50



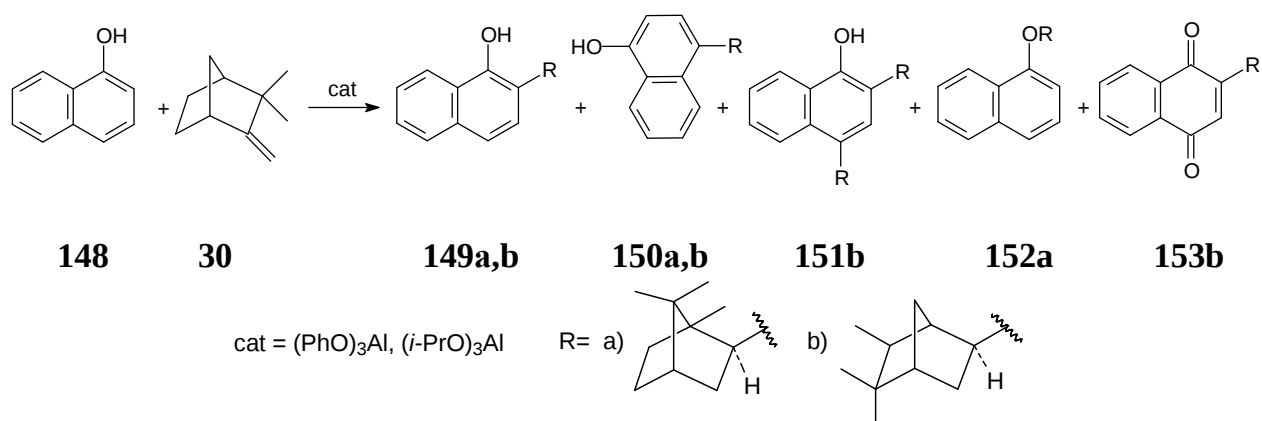
Вероятно, в реакционной смеси нафтол частично замещает фенокси-группы в $(PhO)_3Al$ (или изопропильную в $(i-PrO)_3Al$) и образуется смешанный феноксид алюминия, в организованной сфере которого в дальнейшем и происходит алкилирование 1-нафтола камфеном (схема 50).

Предположение о том, что реакция проходит в организованной сфере алюминия, подтверждается алкилированием нафтола в положение 2 относительно гидроксильной группы. Однако в присутствии $(PhO)_3Al$ при $160\text{ }^{\circ}C$ основным продуктом алкилирования является терпенонафтол с изокамфильным заместителем **149b** (выход 63%) (схема 51, табл. 10), в отличие от алкилирования фенолов, где в качестве основного продукта образуется *орто*-алкилированный фенол с изоборнильной структурой. Кроме того, получен 2,4-дизокамфил-1-нафтол **151b** (19%), что может быть объяснено стерическими факторами в смешанном феноксинафтоляте алюминия.

Нафтол, являясь слабой кислотой, может выступать донором протона и активировать молекулу камфена, находящуюся вне сферы алюминия, тем самым обуславливая образование карбкатионов различного строения. Образование сложной смеси продуктов C-алкилирования с различным строением терпенового заместителя, в том числе значительного количества 4-алкилированного 1-нафтола

(51%), при алкилировании избытком камфена является подтверждением высказанному предположению.

Схема 51



Алкилирование избытка 1-нафтола камфеном при температуре реакционной смеси 160 °С также приводит к образованию основного продукта 2-изокамфилнафтола **149b** (63%). Побочными продуктами являются алкилированный нафтол **149a** с изоборнильным строением терпенового фрагмента, 4-алкилнафтолы с изоборнильной **150a** и изокамфильной **150b** структурой терпенового заместителя. Окисление нафтолов приводит к нафтохинону **153b**.

Таблица 10 – Условия и продукты алкилирования 1-нафтола камфеном

Соотношение 148:30	Конверсия, %	Соотношение продуктов реакции, %								
		149a	149b	150a	150b	151b	152a	153b	99	100
(PhO)₃Al, 160 °C, 6 часов										
1:1	83	–	62	–	–	19	–	–	5	14
2:1	75	13	63	10		7	5	–	–	2
1:2	73	-	33	12	15	24	–	6	5	5
(PhO)₃Al, 100 °C, 15 часов										
1:1	93	39	5	9	–	–	45	2	–	–
(i-PrO)₃Al, 160 °C, 6 часов										
1:1	85	66	12	19	–	–	3	–	–	–
2:1	82	21	36	20	12	–	4	6	–	–
1:2	92	14	30	21	12	14	8	< 1	–	–
(i-PrO)₃Al, 100 °C, 15 часов										
1:1	91	46	8	6	1	–	36	3	–	–

Помимо алкилированных 1-нафтолов в продуктах реакции обнаружены 2-изоборнилфенол **99** и 2-изокамфилфенол **100**. Их образование можно объяснить тем, что алкилирование нафтола с использованием $(\text{PhO})_3\text{Al}$ сопровождается изменением самого катализатора, которое связано с реакцией обмена феноксидных групп катализатора и реагента:



Образование смешанного феноксида $(\text{PhO})_{3-n}\text{Al}(\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O})_n$ способствует алкилированию фенолят аниона камфеном. Алкилированный фенолят анион легче замещается нафтолом. Этими процессами и можно объяснить образование *орто*-алкилированных фенолов **99**, **100**.

Следует подчеркнуть, что использование $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ в качестве катализатора алкилирования 1-нафтола камфеном при эквимольном соотношении исходных компонентов и 160 °C приводит к преимущественному образованию 2-алкилированного нафтола **149a** (66%).

Полученный результат является доказательством влияния организованной сферы алюминия в процессе алкилирования. Изопропилат анион в $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ легче, чем фенолят анион замещается нафтолом с образованием нафтолята алюминия, и реакция проходит значительно быстрее без вторичных внутримолекулярных перегруппировок терпенового заместителя.

При избытке нафтола преобладают 2-замещенные нафтолы (**149a,b**) (57%), а также образуется значительное количество 4-алкилнафтолов (**150a,b**) (32%). Алкилирование нафтола избытком камфена в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ проходит неселективно, как и реакция с участием $(\text{PhO})_3\text{Al}$.

Снижение температуры до 100 °C приводит, как и следовало ожидать, к образованию нафтилизорборнилового эфира **152a** (45% в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и 36% с использованием $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$). Кроме того, из реакционной смеси выделен 2-изоборнил-1-нафтол **149a** (39% и 46%, соответственно).

В ходе кристаллизации 2-изокамфил-1-нафтола **149b** были получены монокристаллы в виде смеси (соотношение 1:1 по данным ЯМР ^1H и ГЖХ) с нафтохиноном **153b**, который образовался в результате частичного окисления нафтола **149b**. Строение сокристалла (**149b**·**153b**) определено методом

рентгеноструктурного исследования. В элементарной ячейке молекулы нафтола и нафтохинона наложены друг на друга, что приводит к разупорядоченности. Общий вид **149b**·**153b** показан на рисунке 2.

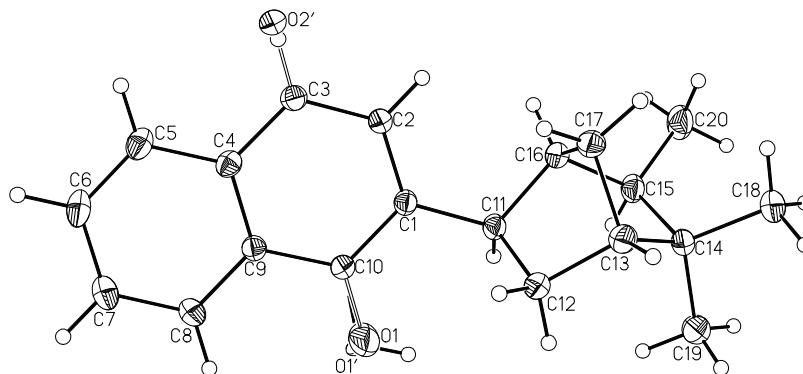


Рисунок 2 – Общий вид **149b**·**153b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых смещений с 50% вероятностью. Суперпозиция молекул нафтола **149b** и нафтохинона **153b**

В обоих случаях π -сопряженные фрагменты молекул (нафтол и соответствующий бензохинон) имеют плоское строение и находятся в *экзо*-положении к бициклическому заместителю. В кристаллической структуре молекулы образуют слои, параллельные плоскости *bc* и их строение объясняет формирование сокристалла. Слои образованы цепочками вдоль кристаллографического направления *b*, которые в перпендикулярном направлении (вдоль оси *c*) связаны стэкинг взаимодействием. В цепочке молекулы связаны трансляцией и логично предположить, что имеет место чередование молекул нафтола и нафтохинона, приводящее к образованию Н-связанных димеров (О-Н...О: Н...О 1.970Å, О...О 2.769(6)Å, $\angle$ ОНО 156°) (рисунок 3). Молекулы в колонке, связанной стэкинг взаимодействием, также, по-видимому, чередуются. При этом два ближайших соседа каждой молекулы колонки взаимодействуют с ней с различной силой. Более прочное взаимодействие реализуется между молекулами, связанными осью симметрии (-*x*, *y*, 0.5-*z*). При этом электроноизбыточный фенол практически полностью накладывается на электронодефицитный хинон (межплоскостной угол 13.1(2)°, межплоскостное расстояние 3.278(4)Å, кратчайший контакт С3...С3 3.063(2)Å). Менее прочное взаимодействие реализуется между

молекулами, связанными центром симметрии (-х, -у, -z) (межплоскостной угол 0° , межплоскостное расстояние $3.401(4)\text{\AA}$, кратчайший контакт C3...C7 $3.355(2)\text{\AA}$).

Образование сокристалла стабилизируется водородными связями между кислым протоном гидроксильной группы и кето-группой – сильным акцептором протона и весьма сильным стэкинг взаимодействием между электронодонорным и электроноакцепторным циклами.

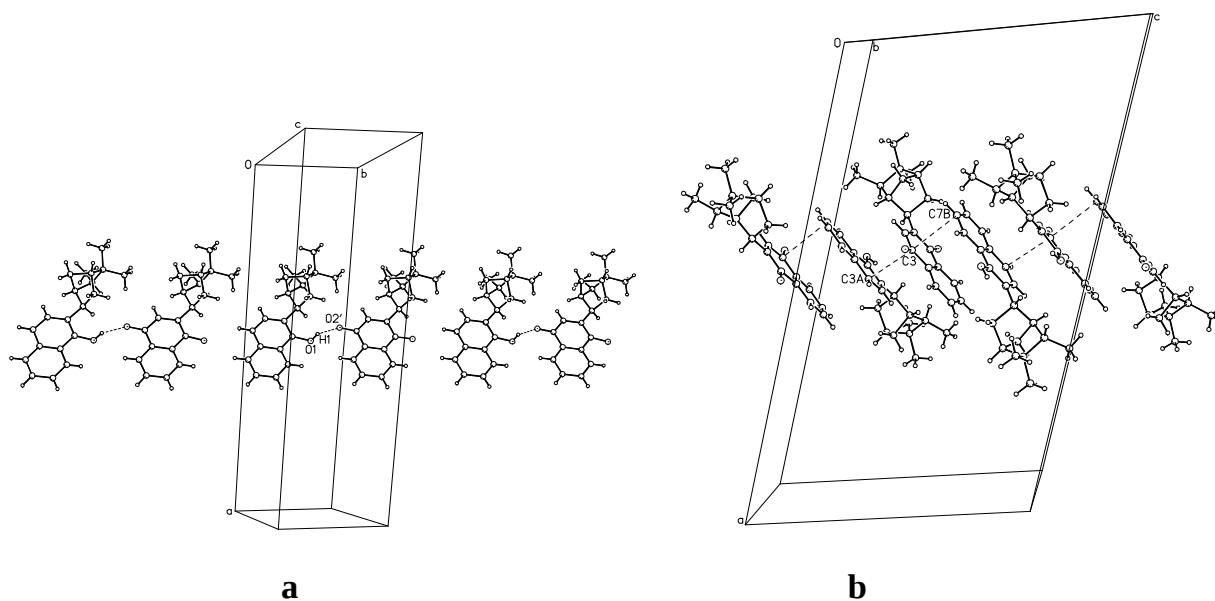


Рисунок 3 – Фрагменты кристаллической упаковки сокристалла **149b·153b**;

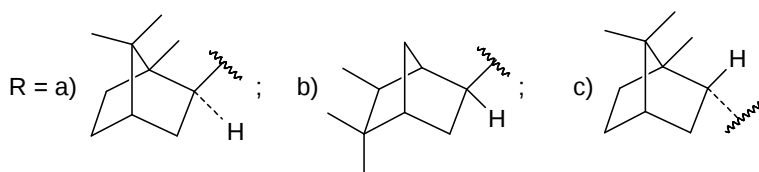
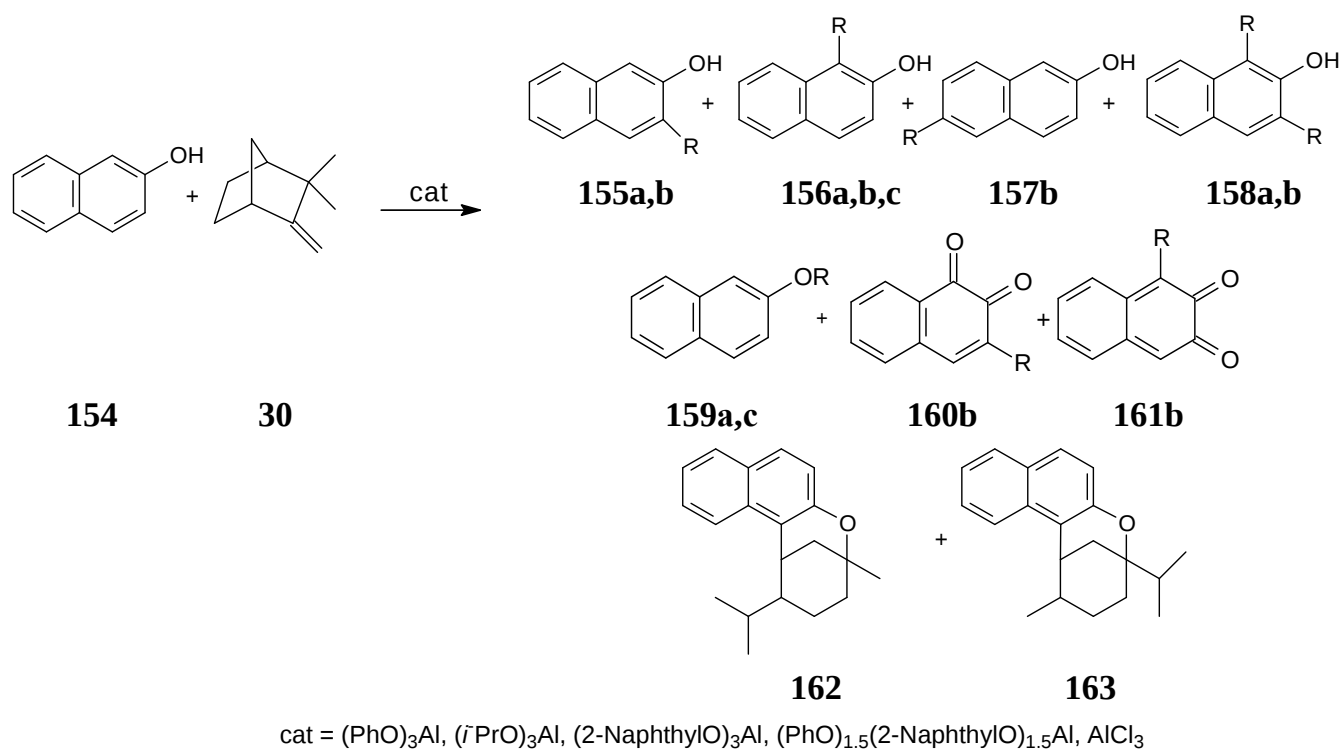
а) Н-связанные димеры; б) Стэкинг-колонки.

Таким образом, нами впервые показано, что алкилирование 1-нафтола камфеном с использованием фенолята и изопропилата алюминия в качестве катализаторов проходит как в организованной сфере алюминия, так и вне её. Состав продуктов алкилирования 1-нафтола камфеном зависит от строения алюминийсодержащего катализатора, температуры реакции и соотношения исходных реагентов. Установлено, что при алкилировании 1-нафтола камфеном в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ при 160°C преобладающим продуктом является 2-алкилированный нафтол с изокамфильным строением терпенового фрагмента **149b**, а с использованием $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ – 2-алкилированный нафтол с изоборнильным заместителем **149a**.

Тем же закономерностям подчиняется алкилирование 2-нафтола **154** камфеном **30** с использованием различных алюминийсодержащих катализаторов: $(\text{PhO})_3\text{Al}$, $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, $(2\text{-NaphthylO})_3\text{Al}$, $(\text{PhO})_{1.5}(2\text{-NaphthylO})_{1.5}\text{Al}$ (схема 52, табл. 11) [287].

При эквимольном соотношении исходных реагентов в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ ($160\text{ }^\circ\text{C}$) преобладающим продуктом является нафтол **155b** с изокамфильным строением терпенового фрагмента (выход 39%). Взаимодействие двукратного избытка нафтола с камфеном способствует образованию 1-изокамфил-2-нафтола **156b** с выходом 70% (схема 52, табл. 11). Однако, при избытке камфена при температуре $160\text{ }^\circ\text{C}$ получена смесь продуктов С-алкилирования с изоборнильным и изокамфильным заместителем.

Схема 52



Состав продуктов алкилирования 2-нафтола камфеном в присутствии нафтолята алюминия позволяет предположить, что реакция протекает вне сферы алюминия. Так при взаимодействии эквимольных количеств 2-нафтола и камфена с использованием $(2\text{-NaphthylO})_3\text{Al}$ образуются 3- и 1,3-алкилированные нафтолы с изокамфильным и изоборнильным строением терпенового заместителя (**155a,b** и **158b**) в количестве 30%, 21%, 17% соответственно. Вероятно, в этом случае значительную роль играют стерические факторы: объемные молекулы нафтола экранируют алюминий и не позволяют подойти к нему реагентам. При избытке

нафтола в присутствии $(2\text{-NaphthylO})_3\text{Al}$ с выходом 40% выделен 6-изокамфил-2-нафтол **157b**, а также хроманы **162**, **163** и хиноны **160b**, **161b** примерно в равных количествах. Следует отметить, что при использовании данного катализатора выделено достаточно большое количество продуктов окисления – хинонов. Такой состав продуктов реакции подтверждает протекание реакции вне координационной сферы алюминия. Избыток нафтола способствует протонированию исходного камфена с образованием катиона и его дальнейшей перегруппировке до изокамфильной структуры с получением 6-замещенного-2-нафтола **157b**.

Особенностью взаимодействия эквимольных количеств 2-нафтола и камфена в присутствии $(2\text{-NaphthylO})_3\text{Al}$ и $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ (160 °C) является образование 1-замещенного нафтола с борнильной структурой терпенового фрагмента **156c** с выходом 10-24%, что не характерно для алкилирования фенолов и 1-нафтола камфеном. Образование эфира **159a** в этих условиях является подтверждением гипотезы, что реакции алкилирования фенолов камфеном проходят как тандемные перегруппировки Кляйзена и Вагнера-Меервейна. Однако большие объемы нафтоксильного заместителя препятствуют образованию комплекса катализатора с эфиром, что в свою очередь не позволило в полной мере пройти перегруппировке эфира **159a** в алкилированный нафтол.

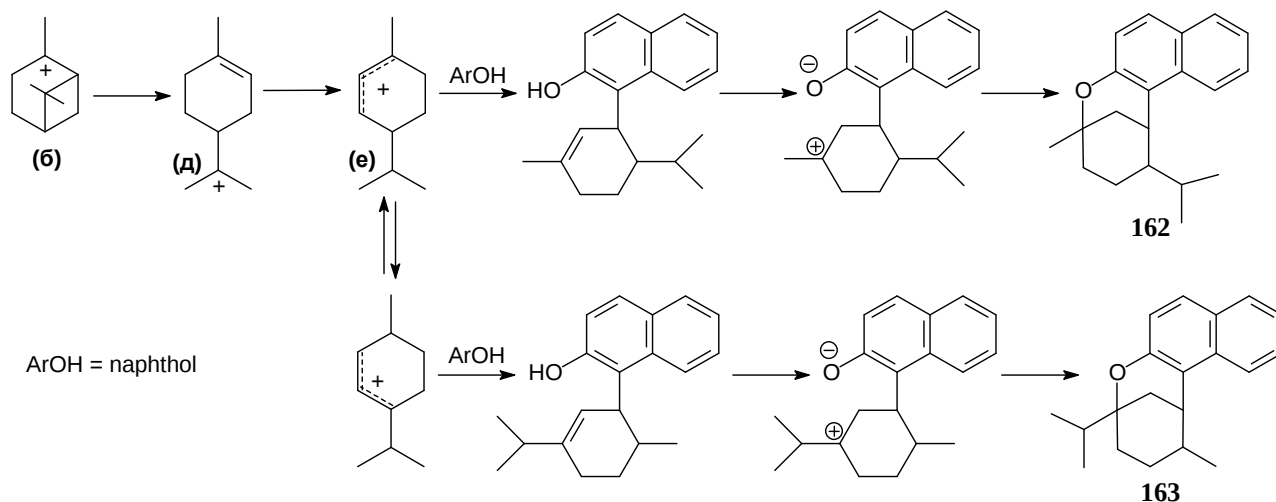
Состав реакционной смеси при использовании $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ в качестве катализатора данной реакции при соотношении исходных реагентов 2:1 и 1:2 и 160 °C схож с составом продуктов реакции, полученными в присутствии фенолята алюминия. Реакции протекают неселективно.

Использование смешанного катализатора $(\text{PhO})_{1.5}(2\text{-NaphthylO})_{1.5}\text{Al}$ при температуре 160 °C приводит к 3-терпенил-2-нафтолам **155** с выходом до 46% и 1-терпенил-2-нафтолам **156** (33%) с содержанием 1-борнил-2-нафтола **156c** 26%.

Хлорид алюминия является селективным катализатором для получения эфиров хроманового типа **162** и **163**, которые образуются с выходом до 75%, кроме того был выделен 6-изокамфил-2-нафтол **157b**. В этом случае влияние на реакцию оказывает HCl, образование которого вполне возможно в условиях реакции.

Эфиры хроманового типа **162** и **163** – результат превращений камфенгидрокатиона при алкилировании 2-нафтола камфеном в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ и AlCl_3 (схема 53).

Схема 53



Образованию нафтилизорборнилового эфира **159a** с выходом до 96% способствует проведение реакции при 100 °С, однако наиболее селективным катализатором для получения эфира **159a** является $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$.

Таким образом, впервые исследовано алкилирование 2-нафтола камфеном с использованием алюминийсодержащих катализаторов. Установлено, что алкилирование 2-нафтола камфеном зависит от строения катализатора и соотношения исходных реагентов. Фенолят алюминия является селективным катализатором для получения 1-изокамфил-2-нафтола **156b** в реакции с избытком 2-нафтола. Особенностью алкилирования 2-нафтола камфеном в присутствии изопропилата и нафтолята алюминия является образование 1-борнил-2-нафтола **156c**. Для получения нафтилизорборнилового эфира **159a** необходимым условием является проведение реакции при 100 °С.

Таблица 11 – Условия и продукты алкилирования 2-нафтола камфеном в присутствии алюминий содержащих катализаторов

Соотношение 154 : 30	Конверсия %	Соотношение продуктов реакции, %													
		155a	155b	156a	156b	156c	157b	158a	158b	159a	159c	160b	161b	162	163
(PhO) ₃ Al, 160 °C, 6 часов															
1:1	92	15	39	8	6	–	–	15	7	5	–	1.5	1.5	–	–
2:1	82	3	5	–	70	–	–	3	–	3	–	2.5	2.5	–	–
1:2	89	10	19	17	14	–	–	28	8	–	–	2.0	2.0	–	–
(PhO) ₃ Al, 100 °C, 15 часов															
1:1	83	–	0.5	6	2	2	–	–	–	83	–	–	–	1.5	
(2-NaphthylO) ₃ Al, 160 °C, 6 часов															
1:1	85	21	30	–	–	16	–	–	17	16	–	–	–	–	–
2:1	79	–	13	–	–	10	40	–	–	6	–	7.5	7.5	8	8
(2-NaphthylO) ₃ Al, 100 °C, 15 часов															
1:1	63	–	–	–	–	5	–	–	–	90	–	–	–	–	–
без катализатора, 160 °C, 15 часов															
1:1	20	–	–	–	–	–	–	–	–	90	10	–	–	–	–

Соотношение 154 : 30	Конверсия %	Соотношение продуктов реакции, %													
		155a	155b	156a	156b	156c	157b	158a	158b	159a	159c	160b	161b	162	163
(i-PrO) ₃ Al, 160 °C, 6 часов															
1:1	89	–	22	–	–	24	–	–	–	6	–	5	5	21	17
2:1	82	31	29	–	–	–	–	7	–	7	–	–	–	13	13
1:2	87	13	19	12	13	–	–	14	14	8	–	3.5	3.5	–	–
(i-PrO) ₃ Al, 100 °C, 15 часов															
1:1	89	–	–	2	1	<1	–	–	–	96	–	–	–	–	–
AlCl ₃ , 120 °C, 6 часов															
1:1	93	–	–	–	26	–	20	–	–	–	–	–	–	27	27
2:1	89	–	15	–	–	–	7	–	–	–	–	–	–	39	39
AlCl ₃ , 160 °C, 6 часов															
1:1	94	4	10	–	–	–	10	–	–	–	–	–	–	36	40
2:1	96	7	8	–	–	–	8	–	–	2	–	–	–	29	46
(PhO) _{1.5} (2-NaphthylO) _{1.5} Al, 160 °C, 6 часов															
1:1	89	26	20	4	3	26	–	1	–	11	9	–	–	–	–
(PhO) _{1.5} (2-NaphthylO) _{1.5} Al, 100 °C, 15 часов															
1:1	74	–	–	3	11	1	–	–	–	75	5	–	–	5	

2.5 Алкилирование фенола пиненами

Смесь продуктов, получаемая реакцией фенола и циклических монотерпенов в присутствии кислотных катализаторов, нашла широкое применение в производстве фенольных изоляционных материалов и покрытий, термоизоляционных материалов, клей-расплавов и эпоксидных смол. Обычно в эти производства вовлекается многоступенчатый процесс, в котором необработанную реакционную смесь вулканизируют или структурируют дальнейшей реакцией с другим полиолефином, формальдегидом, эпихлоргидрином или с солями переходных металлов. Производство продуктов и полупродуктов, например, для целлюлозно-бумажной, полиграфической, лакокрасочной и других отраслей промышленности может быть организовано на лесохимических предприятиях из такого ценного сырья, как скипидар. Для производства большинства терпенофенольных смол, как и политерпеновых, используют, как правило, индивидуальные терпеновые углеводороды: β - и α -пинены, дипентен или их смеси (скипидары). Однако терпенофенолы, полученные на основе индивидуальных углеводородов, имеют определенное химическое строение и специфические полезные свойства [288], что стимулирует разработку стратегий для синтеза их аналогов и новых производных.

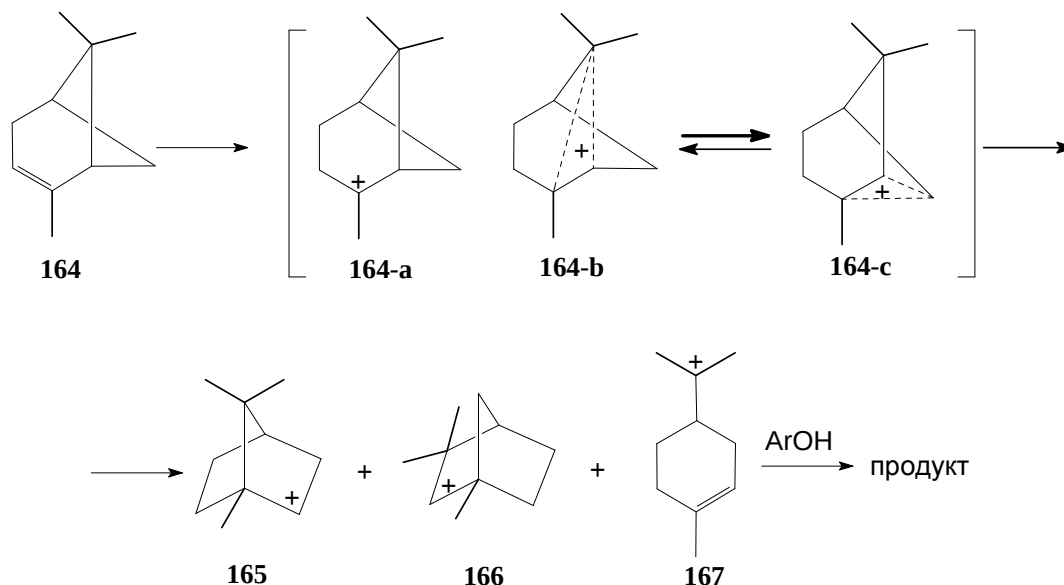
Большой вклад в исследование алкилирования фенолов бициклическими терпенами внесли Л.А. Хейфиц с сотр. [8] В частности ими было изучено алкилирование фенола α -пиненом (соотношение реагентов 2:1) в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ при 70 и 100 °C [83,140].

Нами более подробно изучены закономерности алкилирования фенола (+)- α -пиненом **164** и (-)- β -пиненом **168** в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$. Обнаружено влияние соотношения исходных компонентов и температурного режима реакции на состав и выход оптически активных терпенофенолов [289,290].

Известно, что протонирование α -пинена **164** инициирует внутри-молекулярные перегруппировки, давая в результате три вида продуктов (схема 54):
 I) производные камфана из катиона **165** путем миграции связи C6 – C1 в соединении **164**,
 II) фенхановые производные из катиона **166**, образованного в результате C7–C1 сдвига в α -пинене,

III) производные моноциклического *n*-ментана из катиона **167**, образованного при разрушении связи С6 – С1 в **164** [262]. Первоначально образующиеся карбкатионы **164a-c** имеют одинаковые стерические возможности.

Схема 54

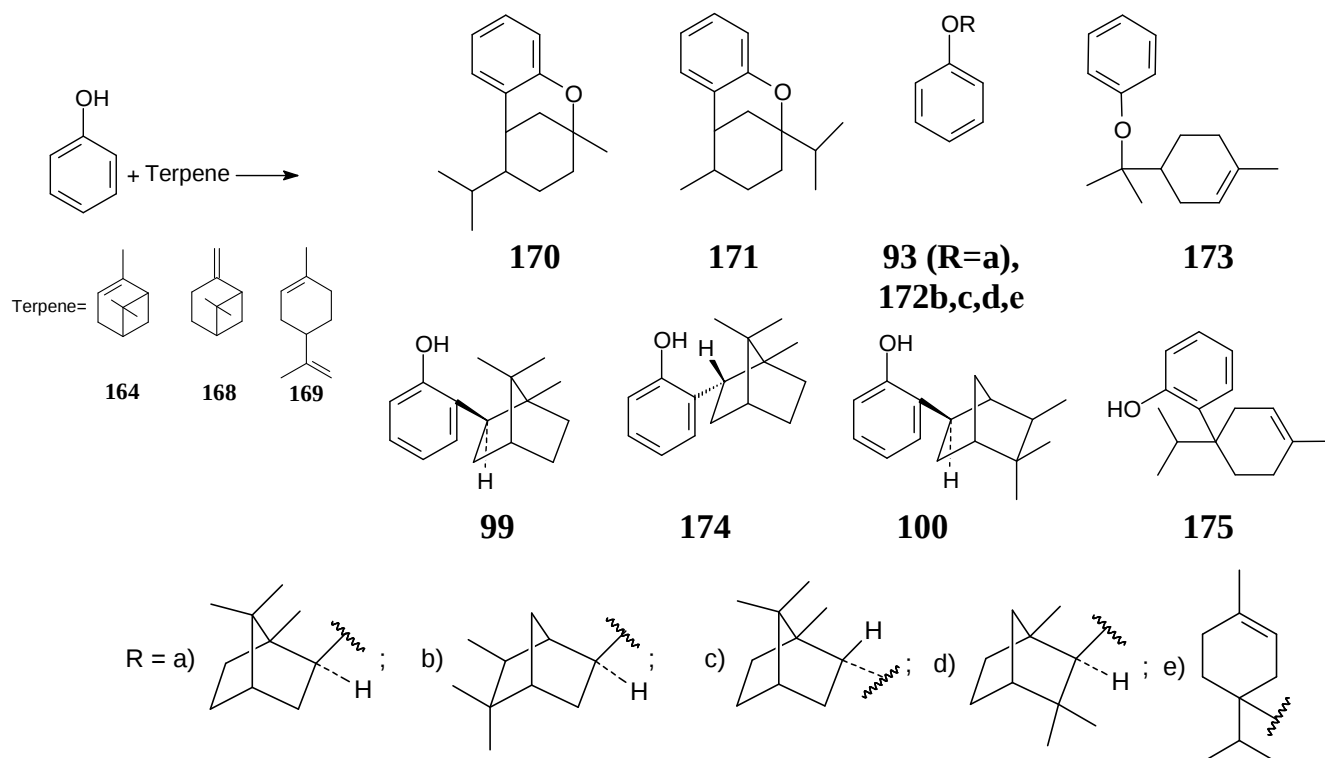


В результате алкилирования фенола α -пиненом **164** в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ была получена смесь продуктов реакции, состав которой свидетельствует об образовании всех указанных карбкатионов. Состав и строение продуктов этой реакции существенно зависит от соотношения исходных реагентов, реакция проходит при температуре не менее $160\text{ }^\circ\text{C}$ (схема 55, табл. 12). Стоит обратить особое внимание на то, что при нагревании реакционной смеси до $100\text{ }^\circ\text{C}$ в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ происходит изомеризация исходного α -пинена до лимонена и образуются следовые количества продуктов алкилирования.

Алкилирование фенола двукратным избытком (+)- α -пинена при $160\text{ }^\circ\text{C}$ является селективным методом получения оптически активных соединений с борнильной структурой терпенового заместителя **172c** и **174**. Выход *орто*-борнилфенола **174** составил 49%, борнилового эфира **172c** – 30%. При эквимольном соотношении исходных компонентов преимущественно образуются продукты О-алкилирования: эфиры с изоборнильным **93** и борнильным **172c** строением терпенового фрагмента, а также эфиры хроманового типа **170** и **171** с суммарным выходом 28%. Продукты С-алкилирования **99** и **175** получены с выходом 18% и 16%, соответственно.

Использование избытка фенола при 160 °С способствует увеличению выхода эфиров хроманового типа **170** и **171**, однако селективность реакции в целом уменьшается. В этом случае образование карбокатиона из α -пинена определяется протоно-донорными свойствами фенола, и каталитическое влияние $(\text{PhO})_3\text{Al}$ на процесс алкилирования проявляется в меньшей степени. В этих же условиях получен фенол с *para*-ментеновым заместителем **175**.

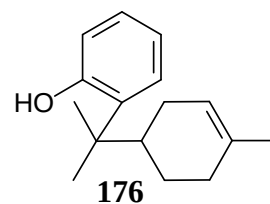
Схема 55

Таблица 12 – Условия и состав продуктов алкилирования фенола α -пиненом

Условия реакции	Соотношение 1 : 164	Соотношение продуктов реакции, % *										
		170	171	93	172b	172c	173	99	100	174	175	176
160 °С, 6ч	1:1	19	9	10	1	24	-	18	-	-	16	-
	1:2	9	4	2	2	49	-	-	-	30	-**	-
	2:1	29	28	3	1	11		5	1	15	7	-
180-190 °С, 6ч	1:1	46	9	-	-	8	8	-	-	-	-	29
	2:1	25	48	-	-	-	-	9	9	9	-	-

* - конверсия 100 %; ** - трудноразделимая смесь терпенилфенолов

Проведение реакции при 180-190 °С способствует образованию до 70% терпенилфениловых эфиров и около 30% терпенофенолов. Образование соединений с *пара*-ментеновой структурой эфира **173** и фенола **176** вполне объяснимо,



поскольку раскрытие напряженного четырехчленного цикла α -пинена происходит в протонодородной среде фенола уже при 100 °С. При соотношении фенол: α -пинен 2:1 (нагрев 190 °С) основными продуктами алкилирования являются эфиры хроманового типа, причем в этом случае мажорным является эфир **171** (48%). Фенольная фракция содержит равные количества *орто*-борнилфенола **174**, *орто*-изоборнилфенола **99**, *орто*-изокамфилфенола **100**.

В данной работе осуществлено алкилирование фенола и 2-нафтола оптически активным (-)- β -пиненом **168**, который отличается от α -пинена наличием *экзо*-циклической двойной связи. Катализ данной реакции проводили фенолятом алюминия при температурах 100 и 160 °С.

Таблица 13 – Условия и продукты алкилирования фенола β -пиненом в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$

Соотноше ние фенол: β -пинен	Условия реакции	Кон- версия, %	Соотношение продуктов реакции, %								
			99	100	174	101	170	171	93	172с	Смесь эфиров
1:1	160 °С, 6ч	89	14	-	9	–	60	17	–	–	–
1:1	100 °С, 6ч	86	35	9	–	11	21	19	–	–	5
1:2	160 °С, 6ч	74	–	2	48.5	–	6	2	–	35	6.5
1:2	100 °С, 6ч	71	–	–	22	–	23	9	–	46	–
2:1	160 °С, 6ч	76	19	3	–	–	40	34	–	4	–
2:1	100 °С, 6ч	70	–	–	3	–	35	20	6	32	4

Алкилирование фенола двукратным избытком (-)- β -пинена также является селективным методом получения оптически активных соединений с борнильной структурой терпенового заместителя (схема 55, табл. 13). При температуре реакции

160 °С выход *орто*-борнилфенола **174** составил 49%, фенилборнилового эфира **172с** – 35%, при 100 °С были получены эфир **172с** (46%) и *орто*-борнилфенол **174** (22%). Методами ВЭЖХ на хиральной колонке и спектроскопии ЯМР с использованием хирального сдвигающего реагента установлено, что *орто*-борнилфенол является оптически чистым соединением. Трициклические эфиры в этих условиях получены с суммарным выходом 32%.

При соотношении фенол:β-пинен 1-2:1 основными продуктами являются эфиры хроманового типа (**170**, **171**) с суммарным выходом до 77% (при 160 °С) и до 55% (при 100 °С) (схема 55, табл. 13). Кроме того, в этих условиях был получен *орто*-изоборнилфенол **99** (14-35%), при нагревании до 100 °С и соотношении исходных компонентов 1:1 выделен *орто*-изокамфилфенол **100** (выход 9%) и *пара*-изоборнилфенол **101** (порядка 10%). Количество *пара*-замещенного фенола весьма нехарактерно для алкилирования в присутствии (PhO)₃Al и достаточно низкой температуре.

Алкилирование 2-нафтола **154** (-)-β-пиненом **168** в присутствии фенолята алюминия при температурах 100 и 160 °С показало, что происходит преимущественное образование эфиров хроманового типа (**162** и **163**) с суммарным выходом 66-80 % (табл. 14) аналогично алкилированию фенола β-пиненом, где выход хроманов составил 77 %. Кроме того, в данной реакции получены продукты с борнильным строением терпенового заместителя **156с** (до 10%) и **159с** (8-18%), которые являются оптически активными соединениями [287].

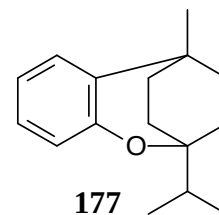
Таблица 14 – Условия и продукты алкилирования 2-нафтола β-пиненом в присутствии (PhO)₃Al*

Условия реакции	Конверсия, %	Соотношение продуктов реакции							
		156a	156с	159a	159с	160b	161b	162	163
160 °С, 6ч	98	<1	7.4	0.6	8	3		37	43
100 °С, 6ч	94	1	10	5	18	–	–	36	30

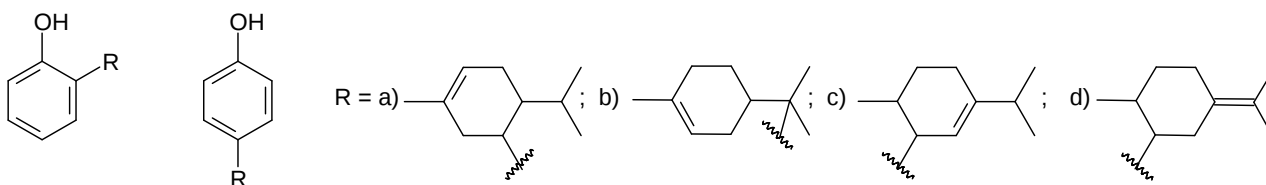
* - Соотношение 2-нафтол:β-пинен 1:1

Состав продуктов алкилирования фенола и 2-нафтола β-пиненом свидетельствует о большой реакционной способности его *экзо*-циклической двойной связи и протекании реакции вне координационной сферы алюминия.

Аналогично алкилированию α - или β -пиненом при взаимодействии фенола с дипентеном (лимоненом) **169** в основном образуются эфиры хроманового типа (**170**, **171**, **177**) (до 80%). Однако для проведения этой реакции необходима относительно высокая температура (180 °C), в противном случае наблюдается неполная конверсия исходных соединений.



При избытке лимонена происходит образование изомерных карбокатионов при протонировании *экзо*-циклической двойной связи [180], в связи с чем селективность алкилирования уменьшается. В результате выделены терпенофенолы (**176**, **178a**, **178c**, **178d**, **179a-c**) с *n*-ментеновым заместителем, *эндо*-циклическая двойная связь лимонена в их образовании не участвует.



176 (R=b), 179a-c
178 a,c,d

Таким образом, при использовании $(\text{PhO})_3\text{Al}$ в качестве катализатора селективность алкилирования фенола пиненами зависит от температурного режима и соотношения исходных реагентов. Кроме каталитического влияния $(\text{PhO})_3\text{Al}$ на состав продуктов алкилирования оказывает влияние структура карбокатиона, образующегося из исходного пинена.

Применение гетерогенных кислотных катализаторов (например, глин) нередко позволяет не только повысить селективность реакций, но и направить их по новому пути, необычному для гомогенных превращений. При проведении кислотно-катализируемых реакций на твердых алюмосиликатных катализаторах немаловажное значение имеют простота последующей обработки реакционной смеси по сравнению с гомогенными кислотными катализаторами и улучшение экологических характеристик процессов. Кроме того, конформационная гибкость и полифункциональность терпенов дополнительно открывают перспективы для реализации необычных трансформаций молекул при использовании в качестве катализаторов глин и цеолитов [102,222]. В связи с этим представляло интерес

изучение закономерностей алкилирования фенола β -пиненом в присутствии гетерогенных кислотных катализаторов: глины KSF и сульфокатионита ФИБАН К-1.

Селективность реакции алкилирования в условиях кислотного катализа может быть достигнута при соответствующем подборе условий процесса. При изучении продуктов алкилирования фенола β -пиненом были обнаружены некоторые зависимости протекания процесса, которые обусловлены природой катализатора и температурой реакционной смеси. С повышением температуры реакции наблюдается общая тенденция к увеличению конверсии и снижению селективности. При низкой температуре (кипячение в CH_2Cl_2) происходит преимущественно О-алкилирование, при более высокой (кипячение в гексане или гептане) – С-алкилирование (схема 55, табл. 15).

Таблица 15 – Условия и продукты алкилирования фенола β -пиненом в присутствии кислотных гетерогенных катализаторов

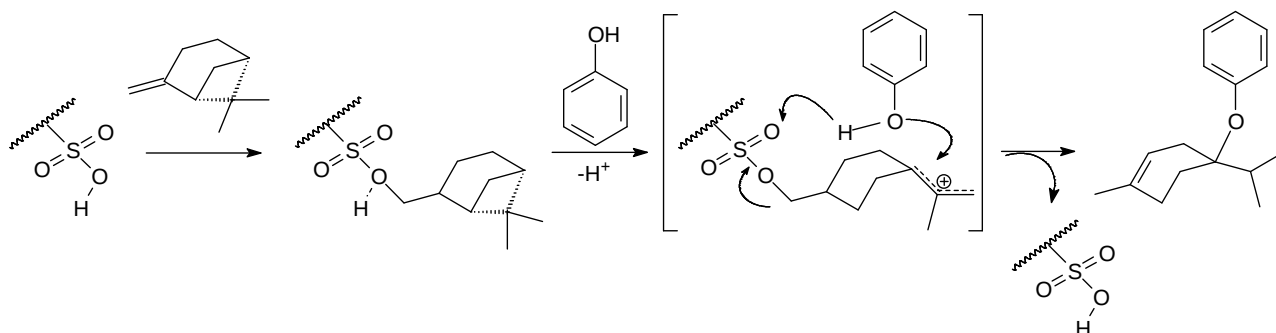
Условия реакции	Конверсия	Соотношение продуктов реакции									
		100	99	174	170	171	93	172c	172d	172e	180b
ФИБАН К-1											
40°C, 6ч	56	-	-	-	-	-	-	-	-	100	-
70°C, 6ч	96	4	34	-	4	5	40	2	11	-	-
КСF											
40°C,6ч	59	-	24	-	-	-	-	-	-	76	-
70°C, 6ч	93	7	21	36	5	1	17	7	-	-	12
100°C, 3ч	100	4	45	-	7	4	-	19	-	-	15

Взаимодействие фенола с β -пиненом в присутствии как сульфокатионита ФИБАН К-1, так и глины KSF при кипячении в CH_2Cl_2 дает оптически активный эфир **172e** с *пара*-ментеновой структурой терпенового заместителя. В случае использования глины KSF содержание эфира **172e** в реакционной смеси составило 76%, а при использовании сульфокатионита – 100%. Однако конверсия исходных реагентов не превысила 60%.

Исследования устойчивости катализатора ФИБАН К-1 показали, что в интервале температур 50-110 °C происходит выделение воды второго и третьего гидратных слоев из Н-формы волокнистого сульфокатионита и образование ионов H_3O^+ в среде [280]. При 40 °C в присутствии ФИБАНа содержание данных ионов

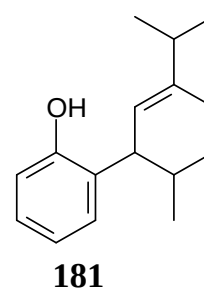
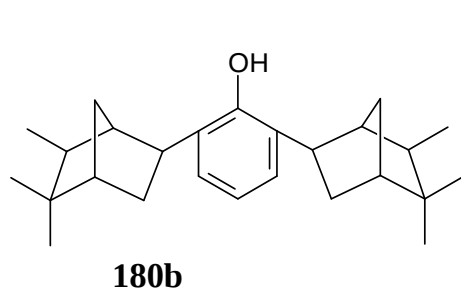
невелико, и селективное образование эфира возможно происходит по «нейтральному» механизму на поверхности катализатора (схема 56).

Схема 56



Оптическую активность эфира можно объяснить структурой фрагмента, который получается в результате раскрытия малого цикла пинена. Вероятно, пространственное расположение фрагмента позволяет атаку фенола только с одной стороны. При 70 °С увеличение ионов H_2O^+ в реакционной среде возможно способствует формированию терпенового карбкатиона, и реакция идет по «ионному» механизму. При этом карбкатион претерпевает свойственные терпенам перегруппировки.

Реакция с использованием тех же катализаторов при более высокой температуре (кипячении в гексане) приводит к набору продуктов С- и О-алкилирования. В присутствии сульфокатионита ФИБАН К-1 С- и О-алкилированные терпенофенолы образуются примерно в равных количествах с преобладанием *орто*-изокамфилфенола **100** (34%) и фенилизорборнилового эфира **93** (40%). Использование глины KSF и кипячение в гексане дает 76% *орто*-алкилированных фенолов: с изокамфильной **100** и **180b**, изоборнильной **99** и борнильной **174** структурами терпенового фрагмента. При повышении температуры реакционной смеси до 100 °С происходит увеличение выхода *орто*-изокамфилфенолов **100** и **180b** и фенилборнилового эфира **172c** (табл. 15).



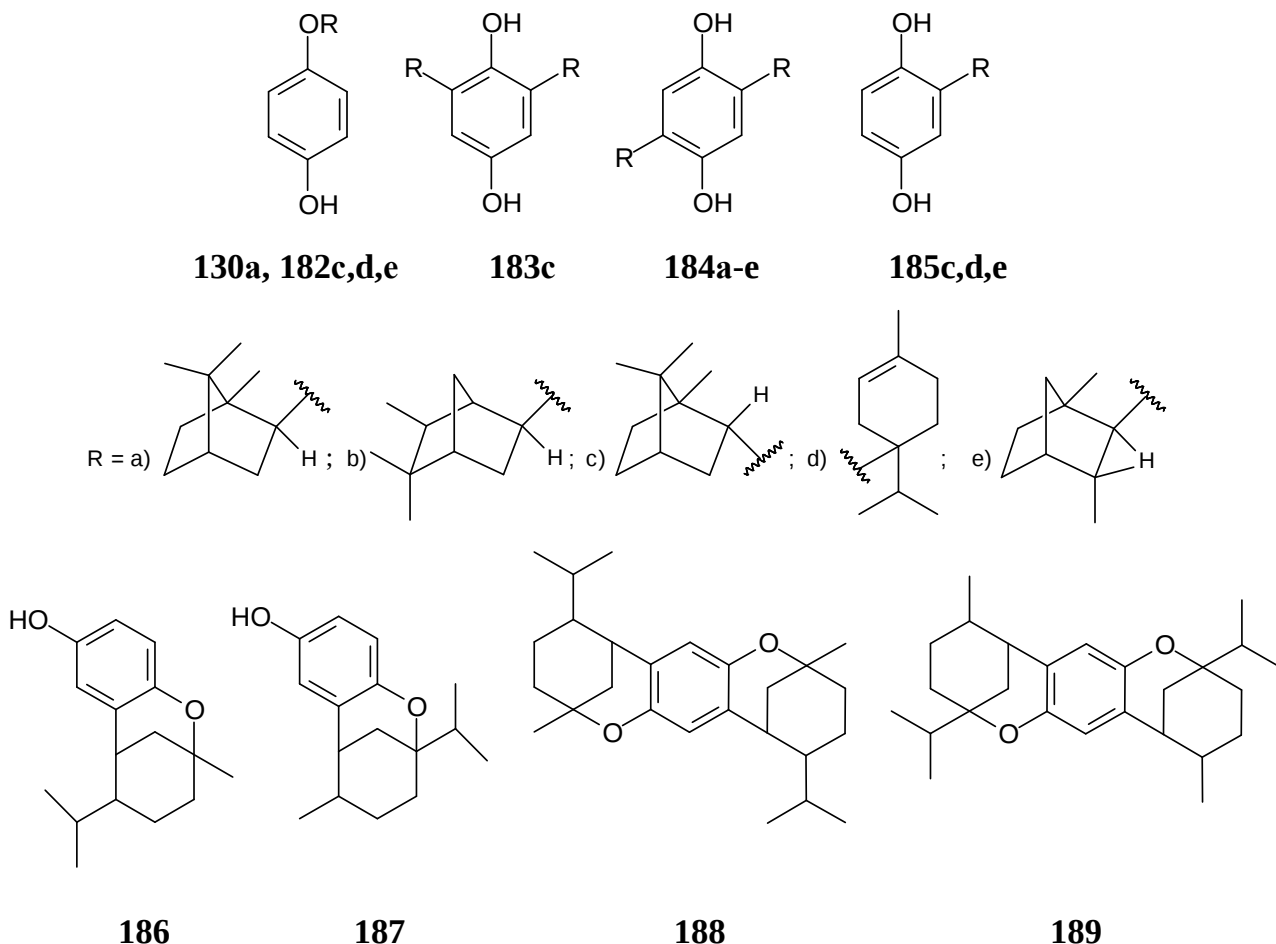
Кроме того, в этих условиях был получен алкилированный фенол **181** (6%). Также было показано, что при алкилировании фенола β -пиненом *para*-замещенные фенолы не образуются в интервале температур 40-100 °С в присутствии всех исследованных в этой работе гетерогенных катализаторов.

Таким образом, при использовании кислотных гетерогенных катализаторов в алкилировании фенола β -пиненом впервые был получен оптически активный эфир *para*-ментеновой структуры **172e**. Показано, что образуется эфир с изофенхильным строением терпенового фрагмента, чего не наблюдалось ранее при алкилировании на гомогенных катализаторах. Однако гетерогенные кислотные катализаторы не являются селективными для C-алкилирования фенола β -пиненом.

Ароматические соединения, содержащие конденсированные бензольное и пирановое кольца (хроманы) повсеместно распространены в природе. *Орто*-пренилфенолы способны образовывать гетероциклическую систему бензофурана. Многие из этих соединений обладают биологической активностью или играют важную роль в регуляции биохимических реакций живой материи [291-296]. В биосинтезе хроманов могут принимать участие и более сложные изопреноиды [5]. Например, 20-звенная углеродная цепь геранилгераниола служит предшественником при построении α -токоферола (витамин E), каннабиноиды также относятся к группе пренилированных фенолов и производных хромана [5,215,216,295]. Поэтому направленный синтез эфиров хроманового типа является перспективным направлением получения аналогов природных соединений. В связи с этим представляет интерес получение подобных эфиров путем алкилирования двухатомных фенолов β -пиненом.

В представленной работе был проведен ряд исследований по алкилированию гидрохинона **128** β -пиненом в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ или $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ и нагревании до 120 и 160 °С [297]. В присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ при 120 °С в основном были получены эфиры с борнильной **182c** и фенхильной **182e** структурой терпенового заместителя (выход 38% и 18% соответственно), а также дизамещенные производные гидрохинона **183c** и **184a-e** (табл. 16). При 160 °С выделены эфиры гидрохинона с одним **186** и **187** или двумя **188** и **189** пирановыми фрагментами. При избытке β -пинена в основном образуются моноэфиры хроманового типа **186** и **187** (суммарный выход 40%), дизамещенные производные гидрохинона **184** (32%) с

различными заместителями, а также моноалкилированный гидрохинон с борнильным **185c** (9%) и *para*-ментеновым **185d** (12%) заместителями.

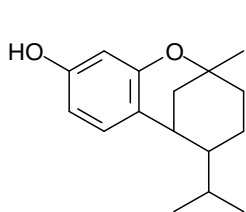
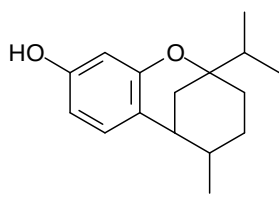
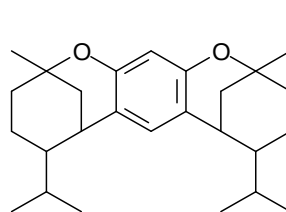
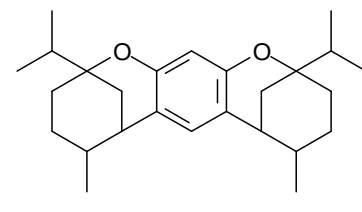


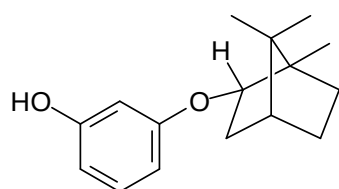
Использование $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ в реакции гидрохинона с β -пиненом при 160 °C приводит к несколько иным результатам. Данная реакция при соотношении исходных реагентов 1:1 сопровождается преимущественным образованием смеси дизамещенных гидрохинонов **184a-e** и моно-алкилированного гидрохинона **185d**, а также эфиров **186** и **187**. Особенностью реакции при избытке β -пинена в этих же условиях является отсутствие эфиров хроманового типа. В данной реакции была получена смесь диалкилированных гидрохинонов **184a-e** (61%), примерно в равных количествах моно-алкилированных гидрохинонов с борнильным **185c**, фенхильным **185e** и *para*-ментеновым **185d** заместителями (табл. 16).

Таблица 16 – Условия и продукты алкилирования гидрохинона β -пиненом в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$

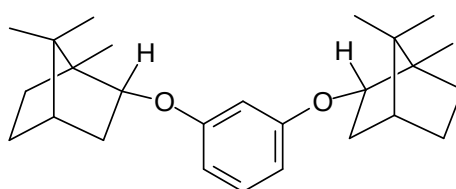
Соотношение 128:168	Конверсия %	Соотношение продуктов реакции, %												
		130a	182c	182d	182e	183c	184a-e	185c	185d	185e	186	187	188	189
(PhO) ₃ Al, 120 °C, 16 ч														
1:1	79	5	38	-	18	6	23	-	3	-	7	-	-	-
(PhO) ₃ Al, 160 °C, 8 ч														
1:1	89	11				-	21	3	-	-	20	18	27	
1:2	83	7				-	32	9	12	-	21	19	-	-
(i-PrO) ₃ Al, 160 °C, 8 ч														
1:1	73	-	-	-	9	-	41	5	25	-	8	12	-	-
1:2	78	-	-	-	3	-	61	11	15	10	-	-	-	-

На алкилирование резорцина β -пиненом в равной степени оказывают влияние структура исходного фенола и карбкатиона. В целом процесс малоселективный (табл. 17). При использовании эквимольных количеств реагентов или избытка резорцина независимо от температурного режима реакции и катализатора ($(\text{PhO})_3\text{Al}$ или $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$) преимущественно образуются эфиры хроманового типа (**190-193**) 30-75%. Кроме того, выделены моно- и диэфиры резорцина **194**, **195** и 4-замещенный резорцин **196** с борнильной структурой терпенового фрагмента. Двукратный избыток β -пинена и снижение температуры реакционной смеси до 120 °C способствует увеличению выхода продуктов алкилирования с борнильным заместителем, при этом выход хроманов (**191-193**) незначительный 6-8%, а эфир **190** получен с выходом 11-15%.

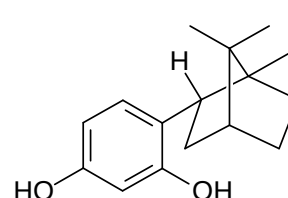
**190****191****192****193**



194



195



196

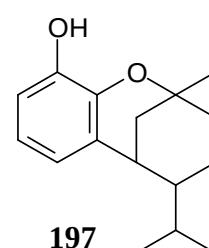
Таблица 17 – Условия и продукты алкилирования резорцина β-пиненом в присутствии (PhO)₃Al и (i-PrO)₃Al

Соотношение 141:168	Соотношение продуктов реакции, %*						
	190	191	192	193	194	195	196
(PhO)₃Al, 160 °C, 12 ч							
1:1	22	21	15	13	5	11	4
1:2	23	6	-	-	23	4	21
2:1	32	31	9	3	5	2	11
(PhO)₃Al, 120 °C, 30 ч							
1:1	16	13	11	-	22	12	8
1:2	15	3	3	-	37	-	13
2:1	26	3	21	2	16	8	7
(i-PrO)₃Al, 160 °C, 8 ч							
1:1	20	11	19	9	14	8	12
1:2	22	9	5	3	22	10	13
(i-PrO)₃Al, 120 °C, 12 ч							
1:1	22	-	6	-	4	22	15
1:2	11	4	4	-	18	23	21

* - приводится соотношение основных продуктов реакции

Кроме того, были получены продукты С-алкилирования с *пара*-ментеновой структурой заместителя с общим выходом 1-23%.

Установлено, что при алкилировании пирокатехина **133** β-пиненом в присутствии (i-PrO)₃Al (100 °C) реакция проходит неселективно, и образуются в основном продукты С-алкилирования (68%) с различным структурным типом терпенового заместителя. Выход простых эфиров составил всего 15%. Нагрев реакционной



197

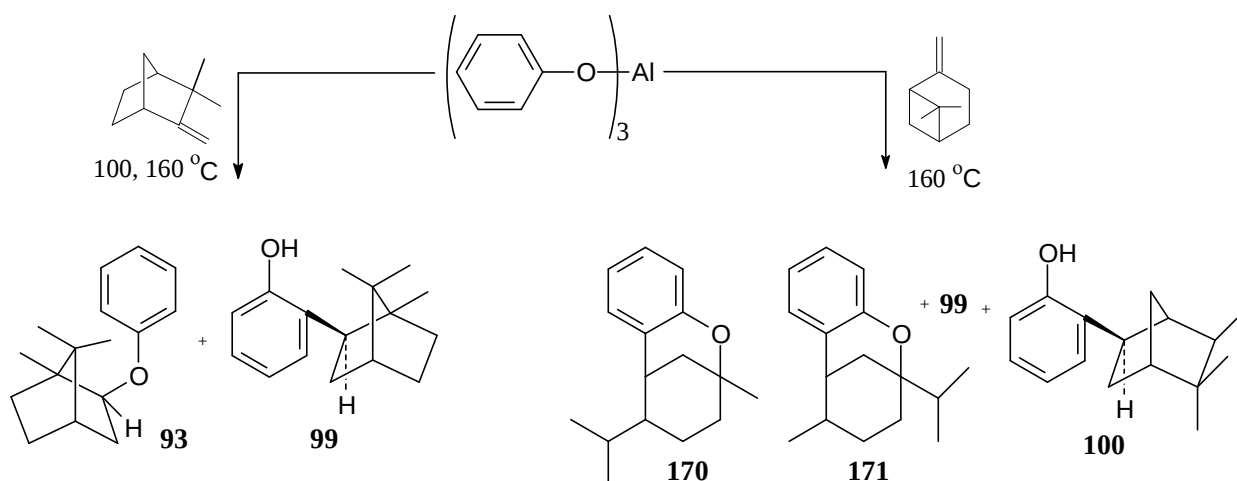
смеси до 120-160 °С приводит к раскрытию 4-х членного цикла β -пинена и дальнейшему образованию эфиров хроманового типа, в основном хромана **197** (20%).

2.5.1 Алкилирование фенолята алюминия терпенами

Как развитие концепции проведения реакций в организованной среде в представленной работе изучено алкилирование фенолята алюминия бициклическими ненасыщенными терпенами (камфен, α - и β -пинены) [298].

Было установлено, что при взаимодействии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ с камфеном при 100 °С основным продуктом является фенилизоборниловый эфир **93** (77%, схема 57).

Схема 57



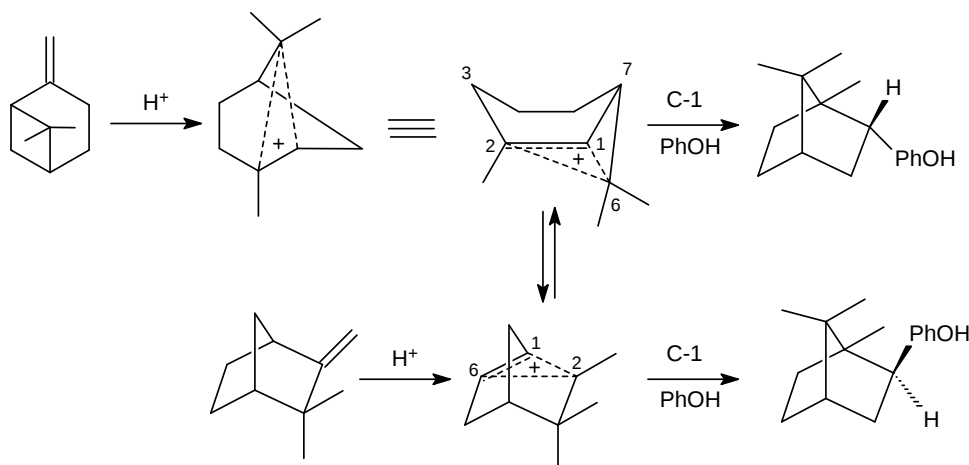
Выход *орто*-алкилированного фенола с изоборнильным строением терпенового заместителя **99** составил 23%. При повышении температуры до 160 °С реакция проходит с образованием в основном продуктов С-алкилирования (95%), преобладающим из которых является фенол **99** (73%). Выход продуктов О-алкилирования **93** составил всего 5%. Полученные результаты соответствуют результатам, полученным при алкилировании фенола камфеном с использованием каталитических количеств $(\text{PhO})_3\text{Al}$.

Выход продуктов хроманового типа **170** и **171** (37 %) при алкилировании фенолята алюминия β -пиненом меньше, чем при алкилировании фенола β -пиненом в тех же условиях (160 °С, 2 часа), кроме того образуются *орто*-изоборнилфенол **99** (34%) и *орто*-изокамфилфенол **100** (10%). Из продуктов реакции выделено 16 % *пара*-алкилированного фенола, что не характерно для реакций с участием $(\text{PhO})_3\text{Al}$. Эти результаты отличаются от представленных выше данных для алкилирования с

участием каталитических количеств $(\text{PhO})_3\text{Al}$. При увеличении времени реакции до 6 часов состав продуктов алкилирования не меняется.

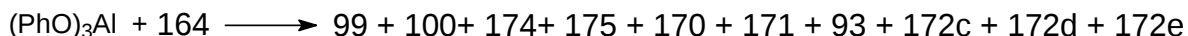
В случае β -пинена кроме каталитического влияния $(\text{PhO})_3\text{Al}$ на процесс алкилирования оказывает влияние структура неклассического карбокатиона, образующегося из исходного терпена (схема 58): пространственно более предпочтительной является атака молекулы фенола со стороны, противоположной мостиковой связи, с образованием борнилфенола.

Схема 58



Для подтверждения влияния кислотных свойств фенола на образование карбокатиона из α -пинена в данной работе также изучено алкилирование $(\text{PhO})_3\text{Al}$ α -пиненом при 100 и 160 °С. Анализ продуктов алкилирования показал, что реакция проходит в организованной сфере фенолята алюминия (схема 59).

Схема 59



Следует отметить, что взаимодействие $(\text{PhO})_3\text{Al}$ с α -пиненом происходит с полной конверсией уже при 100 °С (при алкилировании фенола с использованием каталитических количеств $(\text{PhO})_3\text{Al}$ при этой же температуре терпенофенолы обнаружены в следовых количествах). Главным продуктом реакции является оптически активный фенилборниловый эфир **172c**. Кроме того, образуется смесь эфиров с изоборнильным **93** и фенхильным **172d** заместителями и эфиры хроманового типа **170** и **171** (схема 59, табл. 18). Также были получены *орто*-терпенофенолы с борнильным **174**, изоборнильным **99** и *пара*-ментеновым **175** строением терпенового фрагмента. Поскольку в реакционной смеси фенол не присутствует в

свободном виде, образование карбокатиона из α -пинена происходит в сфере фенолята алюминия, который является акцептором электронной пары [8,299].

Таблица 18 – Продукты алкилирования фенолята алюминия α -пиненом^a

Условия реакции	Состав продуктов реакции, %									
	99	100	174	175	93	172с	172d	172е	170	171
100 °С, 6ч	5	–	25	5	3	53	3	–	3	3
160 °С, 6ч	14	10	6	–	–	9	4	1	36	20

^a Соотношение (PhO)₃Al: α -пинен 1:1; конверсия 100%.

При повышении температуры до 160 °С происходит раскрытие напряженного четырехчленного цикла α -пинена с преимущественным образованием эфиров **170** и **171** (суммарный выход 56%), а также *орто*-замещенных фенолов (**99**, **100**, **174**). Эти результаты отличаются от представленных выше данных для алкилирования фенола α -пиненом с участием каталитических количеств (PhO)₃Al.

2.5.2 Перегруппировка фенилборнилового эфира

Попытка провести перегруппировку фенилборнилового эфира **172с** с использованием в качестве катализатора (PhO)₃Al, как это было сделано в случае с фенилизорборниловым эфиром, не увенчалась успехом. При кипячении в CH₂Cl₂ в присутствии глины KSF получить *орто*-борнилфенол **174** из фенилборнилового эфира также не удалось [300].

Перегруппировка эфира **172с** была осуществлена только в присутствии AlCl₃ и эфирата BF₃ при нагреве до 100 и 160 °С (схема 60, табл. 19). Однако в результате перегруппировки происходит изомеризация борнильного фрагмента до изокамфильной структуры.

При использовании AlCl₃ (100 °С) образуется 2-изокамфилфенол **100** с выходом 65% и трудноразделимая смесь *орто*- и *пара*-замещенных фенолов (30%) с различным строением терпенового заместителя. При повышении температуры до 160 °С выход 2-изокамфилфенола **100** увеличивается до 75%.

При использовании $F_3B \cdot Et_2O$ перегруппировка происходит менее селективно с образованием 2-изокамфилфенола **100** (30%) и смеси 2- и 4-замещенных фенолов **99**, **174**, **175** и **101**, **102**, **198c,d**.

Схема 60

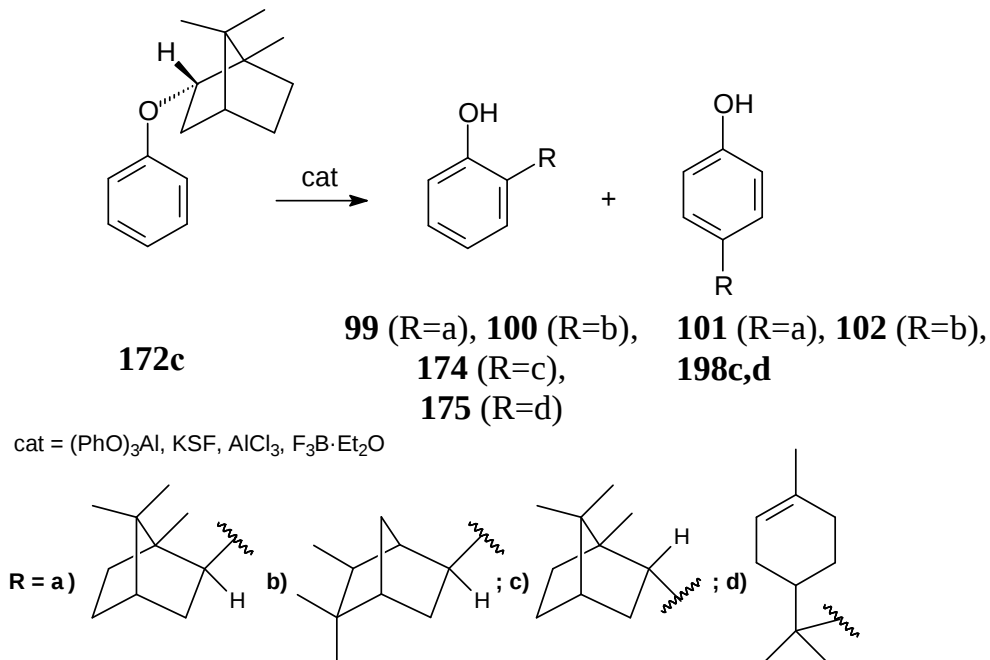


Таблица 19 – Перегруппировка фенилборнилового эфира

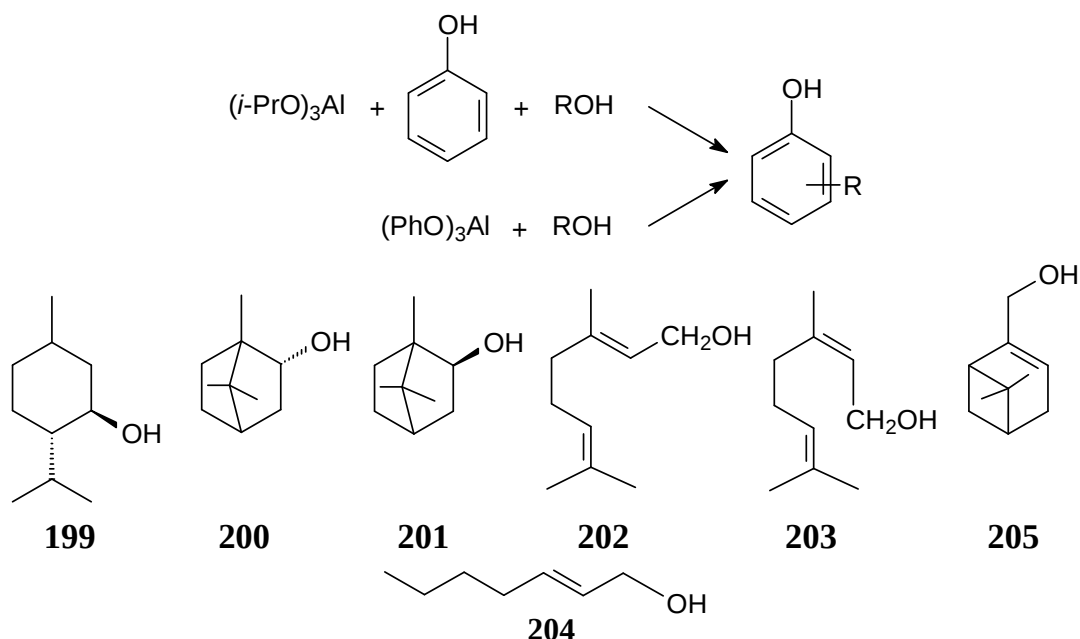
Катализатор	Время реакции, ч	Температура °C	Состав продуктов реакции, %			
			172c	100	174	Смесь фенолов
$(PhO)_3Al$	49	160-180	97	1	2	—
KSF	56	кипение в CH_2Cl_2	100	—	—	—
$AlCl_3$	2	160	5	75	—	20
$AlCl_3$	4	100	10	65	—	25
$BF_3 \cdot Et_2O$	4	160	11	30	—	59

Полученные экспериментальные данные подтверждают протекание межмолекулярной перегруппировки эфира **172c**. Невозможность проведения этого процесса с использованием $(PhO)_3Al$ видимо объясняется стерическими факторами. При координации фенилборнилового эфира с атомом алюминия катализатора расположение феноксильного радикала происходит таким образом, что перегруппировка невозможна.

2.6 Терпеновые спирты как алкилирующие агенты

Взаимодействие фенолов с терпеновыми спиртами – одна из стратегий получения аналогов природных соединений. Актуальность этого исследования обусловлена практической значимостью продуктов реакции и доступностью сырья. Нами предложена новая реакция феноксида алюминия с терпеновыми спиртами [301-305]. Реакция со спиртами осложняется образованием H_2O , которая приводит к гидролизу фенолята или изопропилата алюминия. Поэтому мы использовали эквимольные количества $(PhO)_3Al$ и $(i-PrO)_3Al$.

Схема 61

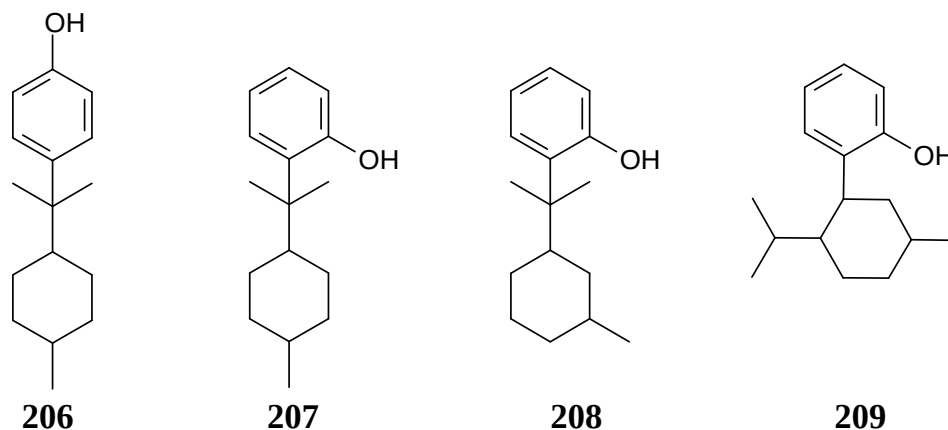


При исследовании продуктов алкилирования фенола моноциклическим терпеноидом ментолом **199**, бициклическими монотерпеновыми спиртами борнеолом **200** и изоборнеолом **201**, аллильными спиртами (гераниолом **202**, неролом **203**, гептенолом **204**, миртенолом **205**) в присутствии фенолята алюминия $(PhO)_3Al$ и изопропилата алюминия $(i-PrO)_3Al$ были обнаружены некоторые закономерности протекания процесса, которые обусловлены природой алкоксида алюминия, алкилирующего агента и температурой реакционной смеси (схема 61). Реакция в данном случае проходит в координационной сфере алюминия.

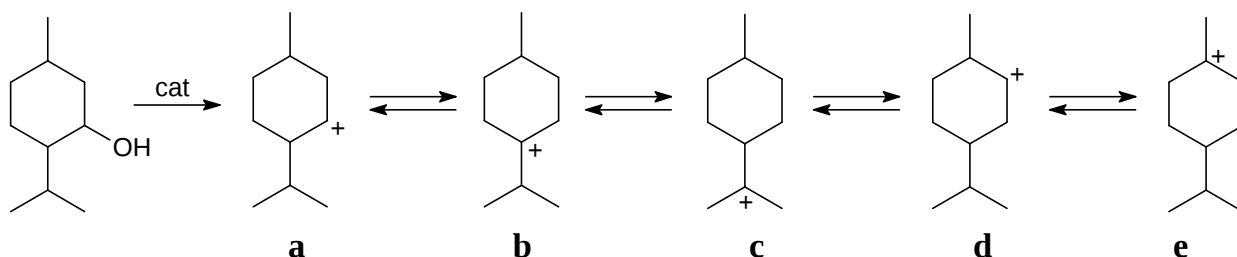
Структура спирта оказывает влияние на возможность координации его гидроксильной группы с органоалюминиевым соединением и далее на взаимодействие с ароматическим ядром. Кроме того, от структуры спирта зависит и строение карбкатиона, который определяет структуру продуктов алкилирования.

2.6.1 Алкилирование фенола ментолом

Алкилирование фенолята алюминия, который одновременно является *орто*-ориентирующим катализатором, ментолом **199** приводит к образованию преимущественно продуктов С-алкилирования (**206-209**) [301]. Отличительной особенностью является образование *пара*-замещенного фенола **206** с выходом 60% (табл. 20).

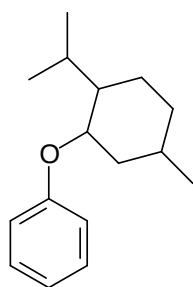
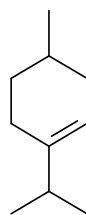
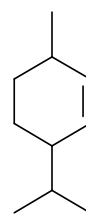


Структурное разнообразие заместителей фенола при алкилировании ментолом возможно за счет образования целого набора карбокатионов:



Среди них наиболее устойчив третичный карбокатион **c**, стабилизированный +I-эффектом двух метильных групп, он же стерически наиболее доступен. Именно он и взаимодействует с ароматическим ядром, что подтверждается образованием основного продукта **206**, а также побочных продуктов **207** и **208**. Возможность образования продукта **208** вполне объяснима внутримолекулярной перегруппировкой Вагнера-Меервейна, в ходе которой происходит 1,2-CH₃ сдвиг из положения C-1 в положение C-2. В результате взаимодействия фенола с карбокатионом **a** образуется соединение **209**.

Кроме того, из продуктов алкилирования фенола ментолом выделен фенил-ментоловый эфир **210** и смесь 2- и 3-ментенов (**211a,b**).

**210****211a****211b****Таблица 20** – Алкилирование фенола ментолом в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$

Т, °С	Время, ч	Конверсия ментола %	Продукты реакции, %						
			206	207	208	209	210	211	*
160	6	92	46.6	13.5	9.6	9.6	8.4	8.2	-
180	2	100	32.0	16.0	1.0	1.0	7.5	35.5	7,5
180	6	100	60	3	4	8	-	19	-

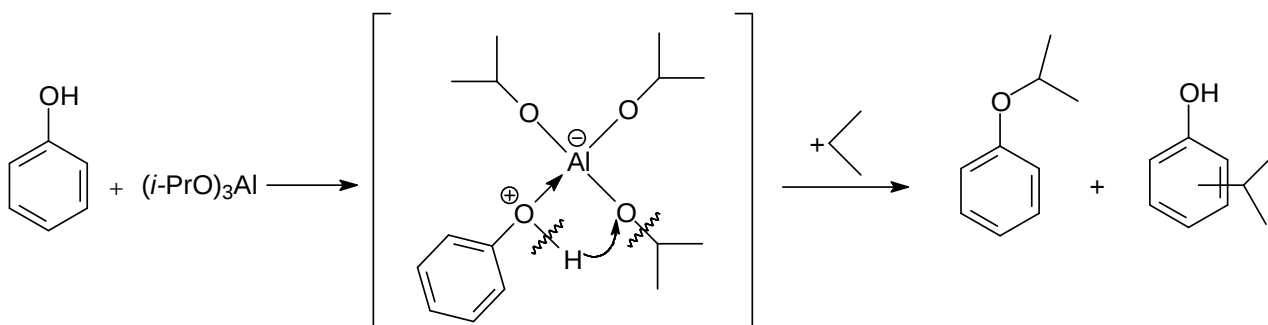
* Трудноразделимая смесь эфиров.

Проведение реакции в различных температурных режимах показало, что для алкилирования необходима температура не ниже 160 °С. Однако, при 180 °С полная конверсия ментола происходит через 2 часа за счет образования смеси 2- и 3-ментенов и соединения **206**. Увеличение времени реакции приводит к увеличению выхода фенола **206** в результате взаимодействия исходного фенола и ментенов **211**, а также перегруппировки эфира **210** в продукты С-алкилирования.

В случае взаимодействия фенола с ментолом в присутствии эквимольных количеств $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ происходит алкилирование фенола изопропильным катионом при полном отсутствии продуктов взаимодействия ментола с фенолом.

Этот факт можно объяснить присутствием в реакционной смеси в свободном виде фенола, который как более сильная кислота по сравнению с ментолом, координируется с изопропилатом алюминия. Образующийся при этом устойчивый изопропильный катион алкилирует фенол (схема 62).

Схема 62

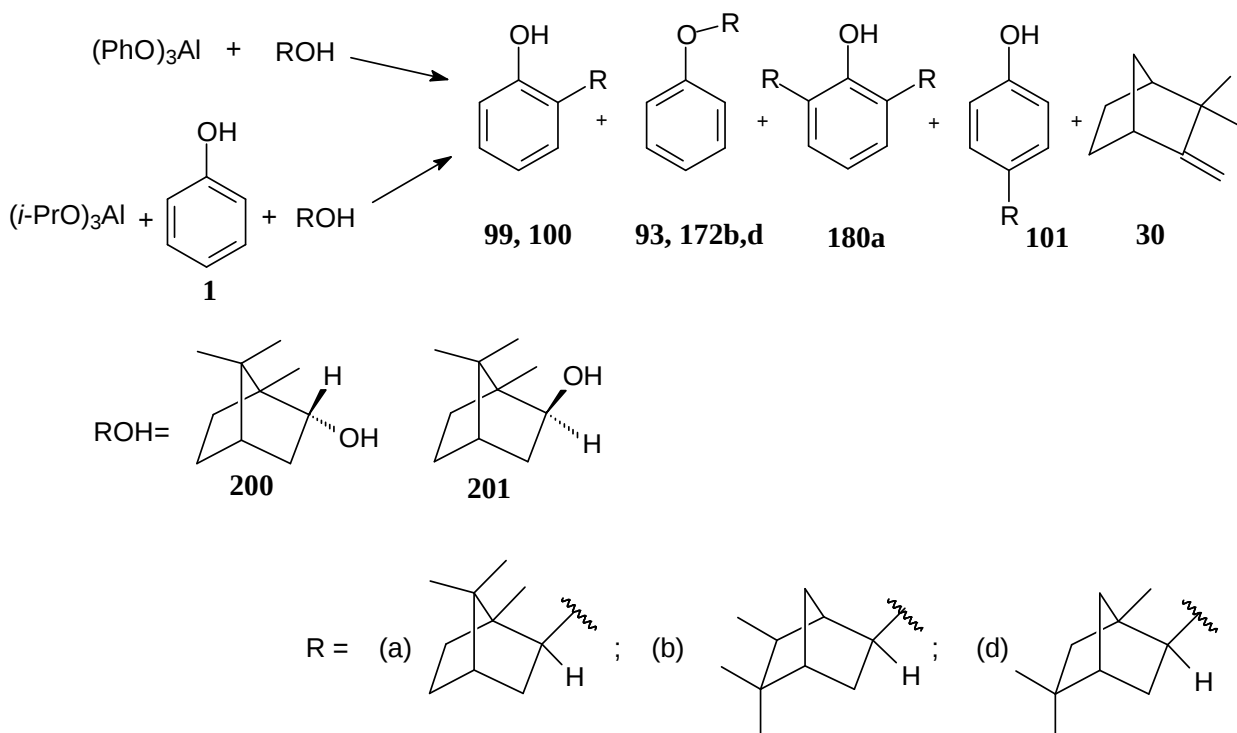


Таким образом, состав продуктов алкилирования фенола ментолом в значительной степени зависит от применяемого органоалюминиевого соединения.

2.6.2 Алкилирование фенола бициклическими монотерпеновыми спиртами

Алкилирование фенола **1** в присутствии алюминийсодержащих соединений ((PhO)₃Al, (i-PrO)₃Al) и фенолята алюминия бициклическими терпеновыми спиртами: борнеолом **200** и изоборнеолом **201** приводит к образованию продуктов О- и С-алкилирования (схема 63, табл. 21, 22).

Схема 63



Доступность гидроксильной группы может оказывать влияние на реакционную способность спирта. В связи с этим представляло интерес выявить

зависимость направления реакции от *экзо*- и *эндо*-расположения гидроксильной группы бициклических спиртов [303].

Основными продуктами взаимодействия фенолята алюминия с борнеолом и фенола с борнеолом с участием эквимольных количеств $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ являются моно- и диалкилированные фенолы с изоборнильным фрагментом **99** и **180a** (34-76%). Независимо от температуры реакции эфиры **93**, **172b**, **172d** были выделены в качестве побочных продуктов (табл. 21). Использование каталитических количеств органоалюминиевых соединений недостаточно для алкилирования фенола борнеолом: в этих случаях реакция не идет.

Таблица 21 – Алкилирование фенола борнеолом

Условия реакции	Соотношение продуктов реакции, %					
	99	100	Смесь эфиров	180a	101	30
Борнеол : $(\text{PhO})_3\text{Al}$, 1 : 1						
110-120 °C, 9 ч	38	–	12	38	–	13
170-180 °C, 7 ч	40	8	13	–	–	38
Борнеол : фенол : $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, 1 : 1 : 1						
110-120 °C, 9 ч	–					
170-180 °C, 10 ч	34	5	2	–	37	13

Для проведения реакции в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ необходим нагрев реакционной смеси до 170-180 °C. Однако в этих условиях происходит дегидратация исходного борнеола с образованием камфена **30**. Кроме того, образуется значительное количество *пара*-замещенного фенола **101** (37%), чего не наблюдается при использовании фенолята алюминия. Это объясняется высокой температурой реакционной смеси и присутствием свободного фенола, который является донором протона и катализирует образование карбкатионов.

Алкилирование фенола изоборнеолом с использованием каталитических количеств органоалюминиевых соединений также не проходит. В случае взаимодействия фенолята алюминия с изоборнеолом, в отличие от борнеола, реакция протекает при более низкой температуре (160 °C, 2 ч) (схема 63, табл. 22). В качестве основного продукта образуется фенол **99** с более высоким выходом (58 %), чем при алкилировании борнеолом. Это объясняется большей стерической

доступностью гидроксильной группы в изоборнеоле, находящейся в экзоположении, для взаимодействия с катализатором.

Следует отметить, что при алкилировании фенолята алюминия изоборнеолом в отличие от алкилирования борнеолом, выделено большее количество моно- и диалкилированных фенолов **100** и **180b** с изокамфильным строением терпенового фрагмента. Проведение реакции с использованием как эквимольных, так и каталитических количеств $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ приводит к дегидратации изоборнеола, в результате чего почти с количественным выходом образуется камфен **30**. Однако к тому времени, когда образуется камфен, происходит гидролиз катализатора, поэтому реакция дальше не идет.

Таблица 22 – Алкилирование фенола изоборнеолом

Соотношение реагентов и условия реакции	Соотношение продуктов реакции, %						
	99	100	93	180a	180b	30	101
$(\text{PhO})_3\text{Al}$: изоборнеол, 1 : 1, 160 °C, 2 ч	58	15	3	22	2	–	–
$(\text{PhO})_3\text{Al}$: изоборнеол, 1 : 2, 160 °C, 2 ч	49	28	1	13	9	–	–
$(\text{PhO})_3\text{Al}$: изоборнеол, 2 : 1, 160 °C, 1 ч	58	17	–	14	3	–	–
Фенол : изоборнеол : $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, 1 : 1 : 1, 135 °C, 5 ч	4	1	4	–	–	76	–
Фенол : изоборнеол : $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, 1 : 2 : 1, 160 °C, 5 ч	–	–	1	–	–	99	–
Фенол : изоборнеол : $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, 2 : 1 : 1, 110 °C, 7.5 ч	11	3	18	–	–	37	15
Фенол : изоборнеол : $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, 1 : 1 : 0.1, 160 °C, 15 ч	–	–	10	–	–	90	–

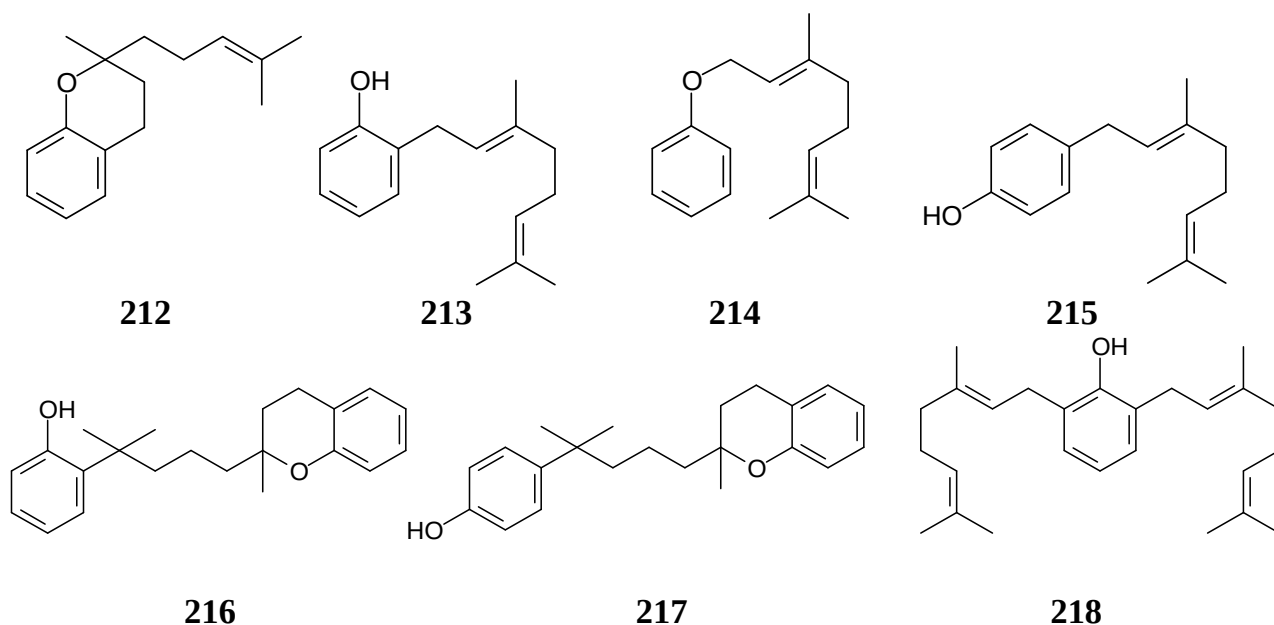
Таким образом, при использовании органоалюминиевых соединений для алкилирования фенола бициклическими терпеновыми спиртами (борнеолом или изоборнеолом) реакция протекает в организованной сфере алюминия и состав продуктов реакции зависит от используемого алюминийсодержащего катализатора. Строение спирта оказывает влияние на возможность координации с органоалюминиевым соединением, и далее на взаимодействие с ароматическим ядром.

2.6.3 Аллильные спирты в качестве алкилирующих реагентов

Исследовано алкилирование фенола **1** аллильными спиртами: изомерными гераниолом **202** (транс-изомер), неролом **203** (цис-изомер) и транс-2-гептенолом **204** в присутствии каталитических и эквимольных количеств органоалюминиевых соединений.

При алкилировании фенолята алюминия гераниолом образуется сложная смесь продуктов реакции, среди которых можно выделить продукты О- и С-алкилирования фенола карбокатионом, образующимся в результате отрыва ОН-группы спирта, и продукты внутримолекулярной карбо- и гетероциклизации (схема 64, табл. 23).

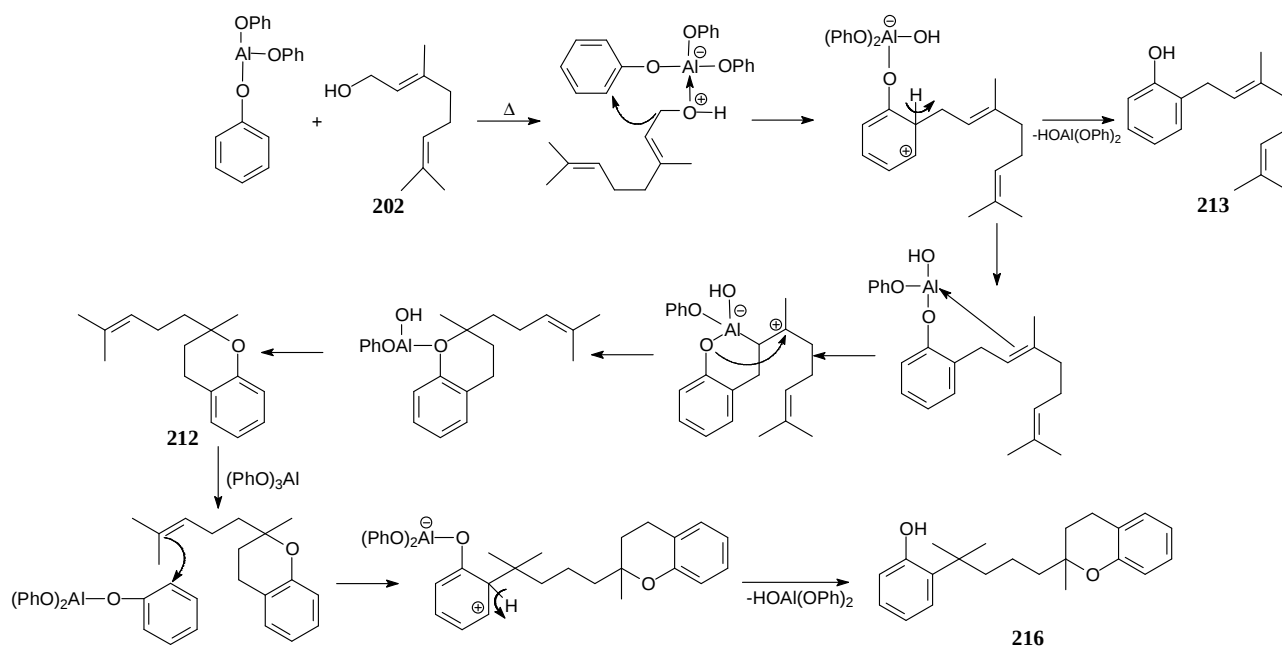
Схема 64



Установлен ряд особенностей алкилирования фенолята алюминия гераниолом в исследуемых условиях. Проведение реакции в организованной сфере алюминия и наличие двух двойных связей и гидроксильной группы в аллильном положении, по всей видимости, и определяет направление алкилирования $(\text{PhO})_3\text{Al}$ гераниолом. Взаимодействие спиртов с $(\text{PhO})_3\text{Al}$ или со смесью фенола и $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ проходит в координационной сфере алюминия. Гидроксильная группа спирта (например, гераниола **202**) координируется на атоме алюминия, при этом на атоме углерода спирта возникает частичный положительный заряд, который взаимодействует с нуклеофильным ядром фенокси-группы. Предполагаемый путь реакции можно представить следующим образом (схема 65). Возможно, алкилирование фенола в

присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ сопровождается образованием смешанного фенокси-алкоксида алюминия. Поскольку фенол является более сильной кислотой, чем спирт, он замещает в молекуле изопропилата алюминия изопропокси группу у алюминия, после чего молекула гераниола взаимодействует со смешанным фенокси-алкоксидом алюминия.

Схема 65



Образование бисфенолов **216**, **217** подтверждает прохождение реакции в сфере $(\text{PhO})_3\text{Al}$. Наличие двух молекул фенола, координированных около одного катиона алюминия способствует их сближению и образованию бисфенола. В частности, проведение реакции при $140\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 ч приводит к образованию 38% *орто*-геранилфенола **213**, увеличение времени реакции до 4 ч способствует образованию бисфенолов **216**, **217** с суммарным выходом 66 %.

При $120\text{ }^\circ\text{C}$ проходят конкурентные процессы в сфере $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и образование карбкатионов вне её, что согласуется с фактом образования до 10% *пара*-геранилфенола **215**.

При алкилировании фенолята алюминия независимо от условий реакции образуется до 15% эфира хроманового типа **212**.

Результатом алкилирования фенола гераниолом с использованием $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ являются продукты C-алкилирования *орто*- и *пара*-замещения (70% и 5% соответственно). Нагрев реакционной смеси до $80\text{ }^\circ\text{C}$ в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$

недостаточен для алкилирования фенола гераниолом. При повышении температуры до 120, 140 °С реакция проходит селективно с образованием *орто*-геранилфенола **213** (табл. 23). Реакция проходит более предсказуемо, поскольку свободный фенол (не вступивший в реакцию с $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$) является источником H^+ и соответственно способствует образованию геранильного карбкатиона.

Таблица 23 – Алкилирование гераниолом

Условия реакции	Конверсия, %	Соотношение продуктов реакции, %*					
		212	213	214	215	216	217
(PhO) ₃ Al : 202 = 1:1							
120 °С, 2ч	100	14	15	1	12	25	16
120 °С, 4ч	98	14	32	2	10	20	-
140 °С, 2ч	91	16	38	6.5	3	4.5	9
140 °С.4ч	100	13	3	-	1	35	31
80 °С, 3 ч бензол	97	17	41	2	12	-	-
(i-PrO) ₃ Al : 202: 1 = 1:1:1							
120 °С, 4ч	100	2	67	-	5	-	-
140 °С, 4ч	100	-	10/63**	-	6	-	-

* - приведены основные продукты алкилирования;

** - 2-геранилфенол **213** (10%) и 2,6-дигеранилфенол **218** (63%).

Таблица 24 – Условия и продукты алкилирования фенола гераниолом с использованием каталитических количеств $(\text{PhO})_3\text{Al}$ или $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$

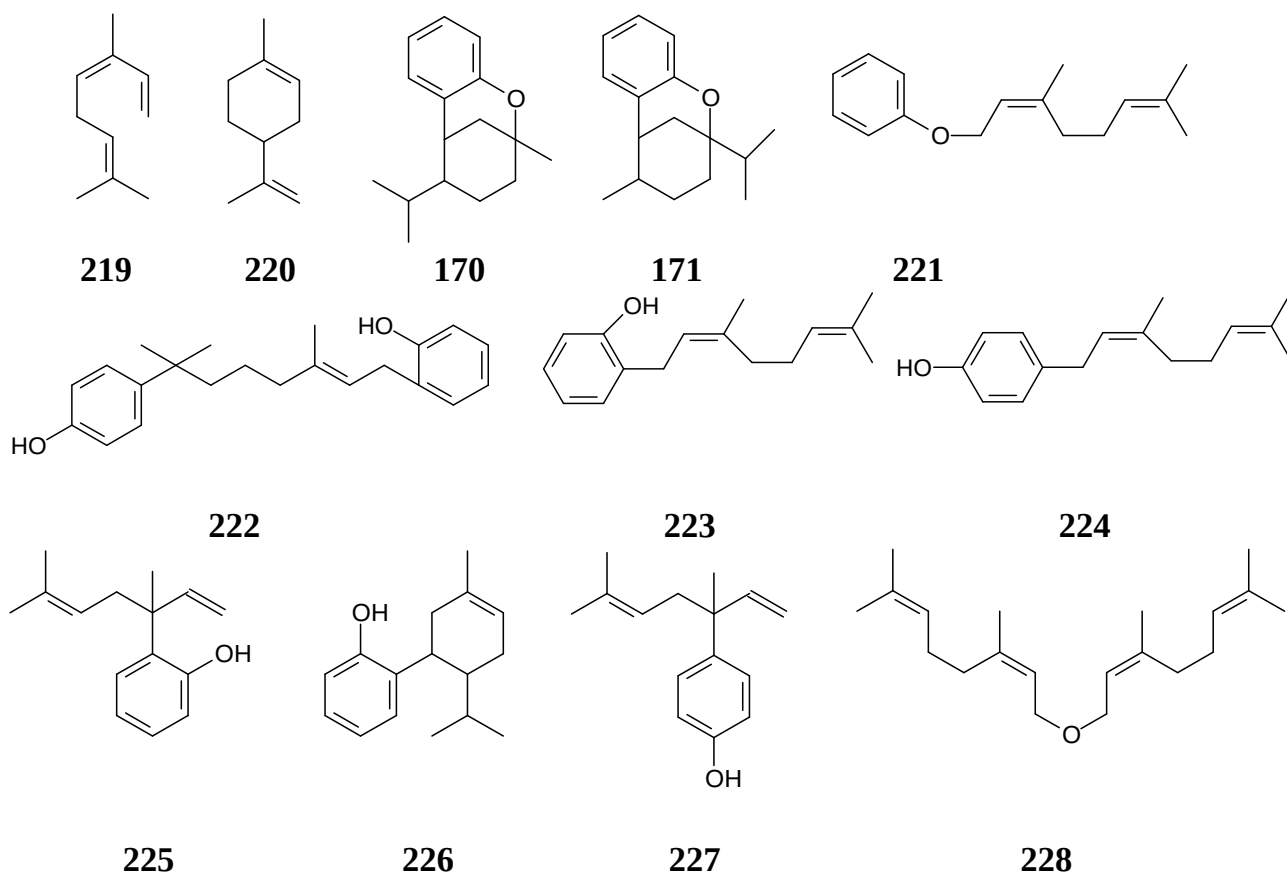
Катализатор	Условия реакции	Конверсия, %	Продукты реакции, %			
			213	214	215	218
$(\text{PhO})_3\text{Al}$	160 °С, 8 ч	100	50	7	11	3
$(\text{PhO})_3\text{Al}$	160 °С, 8 ч	100	42	17	5	-
$(i\text{-PrO})_3\text{Al}$	160 °С, 4 ч	97	41	7	10	13

Это предположение подтверждается составом продуктов алкилирования в присутствии каталитических количеств алюминийсодержащих соединений. Установлено, что в условиях каталитического способа, взаимодействие фенола с гераниолом проходит при температуре не ниже 160 °С и основное направление

реакции – С-алкилирование с образованием *орто*-геранилфенола **213** с выходом до 50% (табл. 24). Использование каталитических количеств соединений алюминия не приводит к образованию хромана **212**, напротив выход простого эфира **214** увеличивается.

Исследование алкилирования фенола неролом **203** в присутствии органоалюминиевых соединений показало, что происходит преимущественно *орто*-замещение ароматического ядра (схема 66, табл. 25) [304]. В ряде случаев нерол претерпевает циклизацию; доля продуктов аллильной перегруппировки незначительна.

Схема 66



При использовании $(\text{PhO})_3\text{Al}$ прослеживается зависимость состава продуктов алкилирования от температуры реакции, соотношения реагентов и катализатора. Стехиометрическое соотношение катализатора и реагентов обеспечивает практически полную конверсию исходных соединений, однако при детальном изучении продуктов реакции видно, что в диапазоне 80-120 °С велика доля побочных продуктов: при 80°C – это углеводороды **219** и **220** (47%), а при 120 °С – продукты полимеризации последних (табл. 25). Повышение температуры

реакционной смеси до 140 °С дает преимущественно эфиры **170** и **171** (41%) и бисфенолы **216**, **217**, **222** (36%), что можно использовать в практических целях, учитывая биологическую активность подобных соединений. В качестве побочного продукта этих условиях выделен в индивидуальном виде фенол **176** с *пара*-ментеновым заместителем.

Каталитическое алкилирование с участием $(\text{PhO})_3\text{Al}$ проходит с высокой конверсией исходных реагентов при 180 °С и наблюдается хорошая селективность (44%) образования *орто*-нерилфенола **223**, однако в этих условиях в значительных количествах образуются продукты полимеризации и осмоления (19%).

В присутствии эквимольных количеств $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ при 120-140 °С реакция проходит с высокой конверсией, но при этом образуется 36-40% трудноразделимой смеси продуктов С-алкилирования, кроме того 15-17% составляют полимеризованные соединения. Для этих условий характерно образование только одного трициклического эфира **171**, который, видимо, образуется в результате внутримолекулярной циклизации хромана **212**. Кроме того, фенол **226** выделен только при использовании эквимольных количеств $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$.

Каталитическое алкилирование в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ при 160 °С протекает с 60% конверсией исходных реагентов и дает хороший выход (50%) нерилфенилового эфира **221** и 25% *орто*-нерилфенола **223**. Аналогичная реакция при 180 °С хотя и проходит с высокой конверсией (90%), осложняется полимеризацией (25%), при этом соотношение *орто*- **223** и *пара*-нерилфенола **224** составляет 23 и 25% соответственно.

Среди продуктов алкилирования фенолята алюминия аллильными терпеновыми спиртами были обнаружены лишь следовые количества продуктов аллильной перегруппировки **225** и **227** (схема 66). Это является подтверждением предположения, что алкилирование проходит в организованной среде алюминия.

В тоже время представляет интерес установить возможность протекания аллильной перегруппировки в реакции алкилирования. Для поиска способов уменьшения количества побочных продуктов реакции, которые возможны в результате гетеро- и карбоциклизации гераниола и нерола, имеющих 2 двойные связи, в качестве алкиланта исследовали транс-гепт-2-ен-1-ол.

Таблица 25 – Условия и продукты алкилирования фенола неролом

Условия реакции	Конверсия, %	Продукты реакции, %															
		219, 220	221	170	171	212	223	225	226	224	227	228	216	217	176	*	**
(PhO) ₃ Al																	
80 °С, 4ч, С ₆ Н ₆	93	47	14	-	-	-	26	-	-	6	3	-	-	-	-	4	-
120 °С, 4ч	95	5	14	-	-	-	29	-	-	6	4	10	-	-	-	32	-
140 °С, 1ч	97	-	-	18	23	-	-	-	-	13		-	24	9	3	9	-
(PhO) ₃ Al - 10 % от исходного фенола																	
160 °С, 1ч	40	-	18	-	-	-	35	6	-	18	3	14	-	-	-	6	-
180 °С, 6ч	90	5	5	-	-	-	44	-	-	16	2	9	-	-	-	19	-
(i-PrO) ₃ Al																	
120 °С, 4ч	95	2	-	-	18	12	-	-	1	-	-	-	10	4	-	17	36
140 °С, 4ч	98	3	-	1	17	11	-	-	10	-	-	-	-	3	-	15	40
(i-PrO) ₃ Al - 10 % от исходного фенола																	
160 °С, 1ч	60	-	50	-	-	-	25	-	-	12	8	-	-	-	-	5	-
180 °С, 1ч	90	13	-	6	-	-	23	-	-	25	-	-	-	-	-	25	-

* - продукты осмоления

** - сложная смесь продуктов С-алкилирования

В результате было установлено, что алкилирование транс-гептенолом – процесс неселективный: образуются *орто*- **229**, **230** и *пара*- **231** гептенилфенолы, гептениловый эфир **232** и продукт аллильной перегруппировки **233** (табл. 26). Повышение температуры реакционной смеси приводит к образованию бензофуранов.

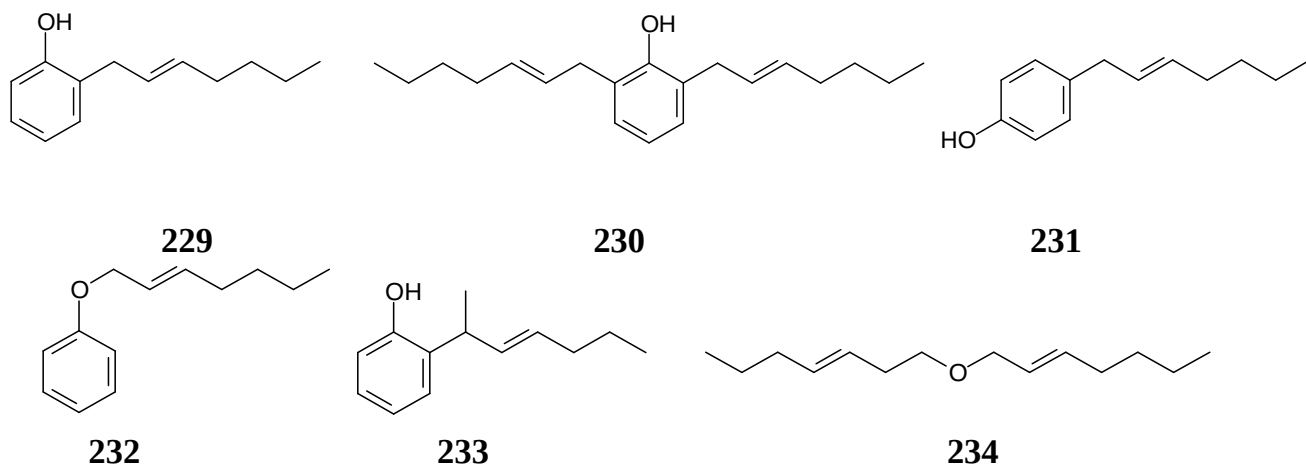


Таблица 26 – Условия и продукты алкилирования фенола *транс*-2-гептенолом

Условия реакции	Конверсия, %	Соотношение продуктов реакции, %				
		232	233	229	230	231
(PhO) ₃ Al/транс-гептенол= 1/1						
120 °C, 7 ч	80	15	4	41	2	28
140 °C, 3 ч	95	-	1	33	7	23
(PhO) ₃ Al - 10 % от исходного фенола, PhOH/ транс-гептенол = 1/1						
160 °C, 24 ч	73	5	20	34	7	17
(i-PrO) ₃ Al/ транс-гептенол= 1/1						
120 °C, 7 ч	80	4	2	34	24	21
140 °C, 3 ч	98	-		37	42	4
(i-PrO) ₃ Al - 10 % от исходного фенола, PhOH/ транс-гептенол = 1/1						
160 °C, 24 ч	70	7	18	28	2	19

Полученные результаты можно объяснить большей реакционной способностью карбокатиона на основе гептенола и реакция проходит в большей степени вне координационной сферы алюминия. Что было подтверждено алкилированием фенола транс-2-гептенолом без катализатора. При незначительной

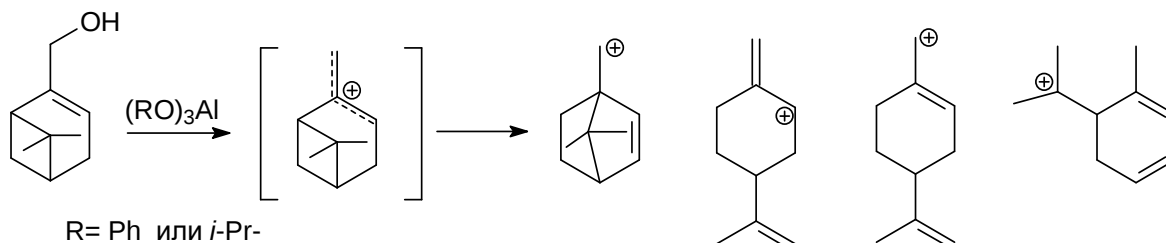
конверсии исходных реагентов образуются равные количества продуктов О- и С-алкилирования и дигептенового эфира **234**.

Таким образом, структура алкилирующего агента определяет взаимодействие с фенолятом алюминия. Если реакция с гераниолом и неролом проходит в организованной сфере алюминия, то взаимодействие с гептенолом происходит вне сферы алюминия. Доказательством этому служит сохранение *цис*- и *транс*-конфигурации *орто*-нерил- и *орто*-геранилфенолов и образование незначительного количества продуктов аллильной перегруппировки. В то время как в реакции с *транс*-гептенолом наблюдается равное количество *орто*- и *пара*-изомеров и продуктов аллильной перегруппировки.

С целью сопоставления действия алюмосодержащих катализаторов исследовали алкилирование фенолята алюминия миртенолом **205** и фенола **1** миртенолом с участием $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ при 120, 140 и 160 °С [305].

Продукты алкилирования этой реакции отличаются разнообразием структур терпенового заместителя. Наличие двойной связи в аллильном положении миртенола обеспечивает образование устойчивого карбкатиона и объясняет высокую реакционную способность этого терпенового спирта. Миртенол, относящийся к пинановым монотерпенам, имеет 2,6,6-триметил-бицикло[3.1.1]-гептановый скелет. Наличие напряженного циклобутанового фрагмента в молекуле миртенола также отражается на химическом поведении этого соединения. В присутствии электрофильных реагентов, Н-кислот и кислот Льюиса происходит разрыв малого цикла (схема 67).

Схема 67

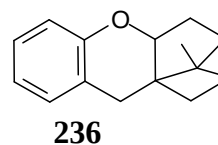
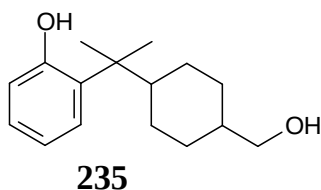


Предполагается, что первоначально атом кислорода терпенового спирта координируется с атомом алюминия катализатора, после чего терпен претерпевает изомеризацию, а затем внедряется в молекулу фенола. Кроме того, в аналогичных условиях возможны перегруппировка Вагнера-Меервейна, происходящая без

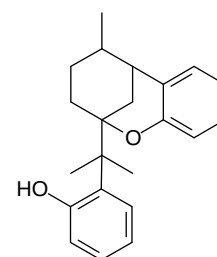
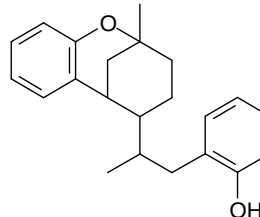
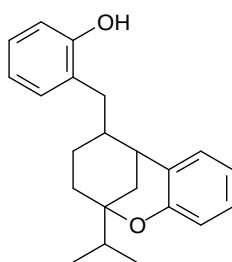
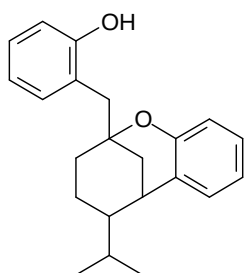
раскрытия бицикла миртенола, (схема 67) и перегруппировка Наметкина – путем миграции метильной группы.

При эквимольном соотношении алкоксидов алюминия и миртенола алкилирование проходит за 3 часа с практически полной конверсией миртенола независимо от природы органоалюминиевого компонента. С каталитическим количеством алкоксидов алюминия реакция идет при температуре не ниже 160 °С, конверсия миртенола за 8-15 часов составляет 50-60%.

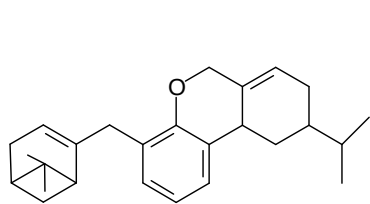
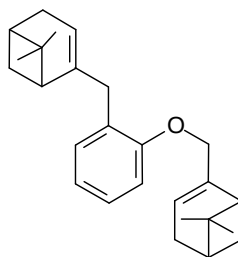
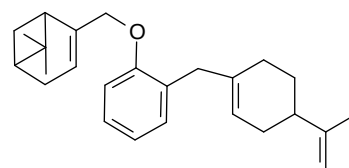
Сравнивая действие $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ необходимо отметить, что оба катализатора являются преимущественно *орто*-ориентирующими (табл. 27, 28). Оптимальный температурный интервал для алкилирования фенола миртенолом находится в области 120-140 °С. Селективное алкилирование проходит с участием реагентного количества органоалюминиевого соединения: в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ основными продуктами являются *орто*-замещенные фенолы, среди которых преобладает соединение структуры **235**; в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ велика доля хроманов с преобладанием структуры **236**:



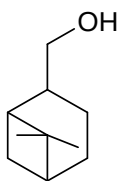
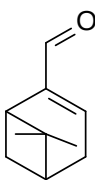
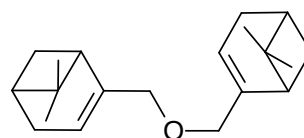
Очевидны и другие особенности каждого из алкоксидов. Во-первых, образование бисфенолов (**237-240**) в случае использования $(\text{PhO})_3\text{Al}$.



Во-вторых, происходит дизамещение в молекуле фенола терпенами при действии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, преобладают соединения со структурами **241-243**. Как и в случае алкилирования фенола ациклическими аллильными спиртами в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ бисфенолы не образуются.

**241****242****243**

При взаимодействии фенола с миртенолом в присутствии органоалюминиевых катализаторов $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ и $(\text{PhO})_3\text{Al}$ помимо продуктов алкилирования образуются производные миртенола – миртанол **244**, миртеналь **245**, простой эфир **246**, а также α -пинен **164** и лимонен **169**.

**244****245****246**

Взаимодействие миртенола с фенолом при участии изопропилата алюминия сопровождается побочной реакцией восстановления миртенола до миртанолола по реакции Меервейна-Поиндорфа-Верлея [306]. При алкилировании фенола миртенолом с участием эквимольных количеств $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ при 140 °C образуется 15 %, при 160 °C – 37 % миртанолола **244** от общего количества продуктов реакции. При проведении реакции каталитическим способом получается 19 % миртанолола. Интересно отметить, что миртанол обнаружен и в продуктах реакции при алкилировании $(\text{PhO})_3\text{Al}$ (160 °C, 13 % от общего количества продуктов реакции). Миртеналь **245** образуется в случае проведения реакции с каталитическим количеством $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ – 6 % или $(\text{PhO})_3\text{Al}$ – 13%. Еще одно производное миртенола – простой эфир **246**, получающийся вследствие межмолекулярной дегидратации спиртов [307], в количестве 5 % идентифицирован в продуктах алкилирования фенола в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$.

Таблица 27 – Алкилирование фенола миртенолом в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$

t, °C	Конверсия миртенола%	Массовая доля продуктов реакции, %								
		Производные фенола с одним терпеновым заместителем				Производные фенола с двумя терпеновыми заместителями			Производные миртенола	Неидентифицированные продук-ты
		Простые эфиры	Циклические эфиры	Орто-замещ. фенолы	Пара-замещ. фенолы	О-С-замещ. фенолы (хроманы)	О-С-замещ. фенолы	С-С-замещ. фенолы		
PhOH : миртенол : (<i>i</i> -PrO) ₃ Al 1:1: 1										
120	96	11	12	9	-	-	-	7	-	61
140	98	-	2	39	-	-	20	-	15	24
160	95	-	-	15	-	17		9	37	22
PhOH : миртенол : (<i>i</i> -PrO) ₃ Al 1:1:0.1										
160*	60	-	-	-	2	37		-	25	36

*Реакция продолжалась в течение 8 часов; при 120 и 140 °C реакция не идет.

Таблица 28 – Алкилирование фенолята алюминия миртенолом

t, °C	Конверсия миртенола, %	Массовая доля продуктов реакции, %								
		Производные фенола с одним терпеновым заместителем				Диалкилированные фенолы	Дифенолы	Производные миртенола	Неидентифицированные продукты	
		Эфиры	Хроманы	Орто-замещ. фенолы	Пара-замещ. фенолы					
(PhO) ₃ Al : миртенол 1:1										
120	97	-	18	23	-	-	37	-	22	
140	98	-	50	17	-	-	33	-		
160	96	1	12	-	-	2	15	13	57	
PhOH : миртенол : (PhO) ₃ Al 1:1:0.1										
160*	50	5	-	9	4	-	-	18	64	

*Реакция продолжалась в течение 8 часов; при 120 и 140 °C реакция не идет

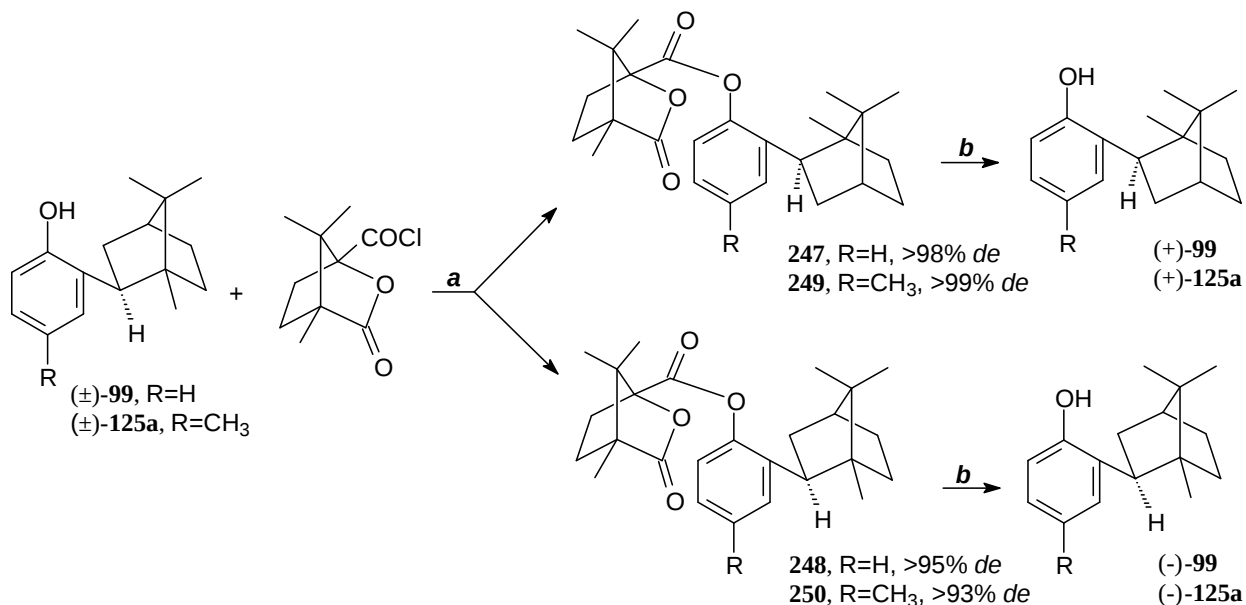
2.7 Хиральные терпенофенолы

В последние десятилетия значительное внимание было уделено хиральным веществам, которые имеют большое значение для медицины. Именно поэтому исследования хиральных фенольных антиоксидантов в рацемической и энантиомерной форме набирают силу [308-312]. Несколько хиральных препаратов широкого спектра действия были разработаны на основе фенольных антиоксидантов, примеры Tazofelone в США и его аналог в Японии [308,309]. Известно, что биологические свойства энантиомерных форм в ряде случаев могут существенно различаться [310-313], поэтому актуальным является получение индивидуальных энантиомеров соединений и дальнейшее исследование их биологических свойств.

В представленной работе синтезированы индивидуальные хиральные терпенофенолы и получены индивидуальные диастереомеры.

При исследовании алкилирования фенола оптически активным камфеном было показано, что каскад внутримолекулярных перегруппировок терпенового карбкатиона приводит к рацемизации продуктов алкилирования. Известны способы разделения хиральных алкилфенолов с применением препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [314,315]. Другой известный подход заключается в предварительной дериватизации терпенофенолов с использованием, например, (*R*)-фенилглицинола [314]. В этом случае была получена смесь диастереомеров, разделение которой также осуществляли методом препаративной ВЭЖХ.

Для получения энантиомерно обогащенных 2-изоборнилфенола **99** и 2-изоборнил-4-метилфенола **125a** нами использовано разделение с применением хирального реагента – хлорангидрида (1*S*)-камфановой кислоты через образование диастереомеров (схема 68) [316,317]. Реакцией ацилирования гидроксильной группы фенола хлорангидридом (1*S*)-камфановой кислоты получена смесь диастереомерных сложных эфиров (**247** и **248**; **249** и **250**), которые далее были разделены методом колоночной хроматографии. После гидролиза сложноэфирных групп выделены энантиомерно обогащенные терпенофенолы (+)-**99** и (–)-**99** с *ee* 98.5% и 96.4%, (+)-**125a** и (–)-**125a** с *ee* >99.5 и 93.6%, соответственно.



Реагенты и условия: *a.* Et₃N, DMAP, PhMe, 110 °C. *b.* H₂O, KOH/THF, 20 °C.

Диастереомерную чистоту производных **247** и **248** или **249** и **250** определяли с использованием метода ЯМР ¹H; энантиомерную чистоту соединений **(+)-99**, **125a** и **(-)-99**, **125a** устанавливали методом ВЭЖХ. Абсолютную конфигурацию хиральных центров диастереомеров определяли, исходя из данных о конфигурации энантиомеров, полученных в результате гидролиза.

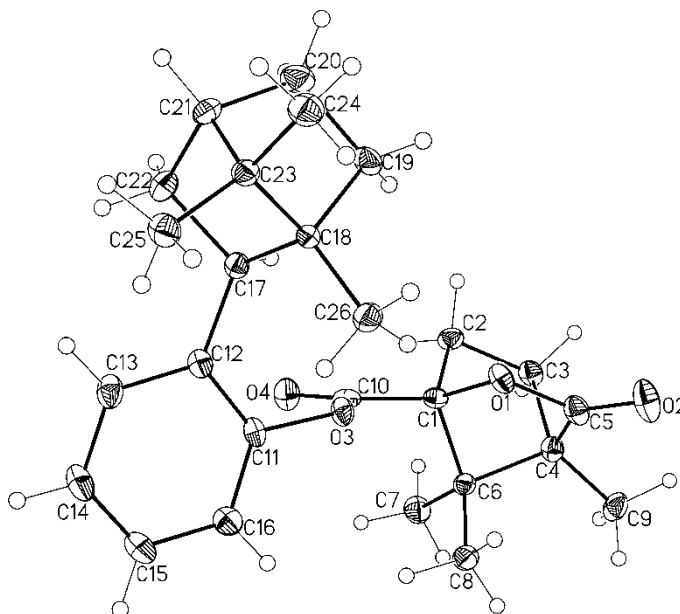
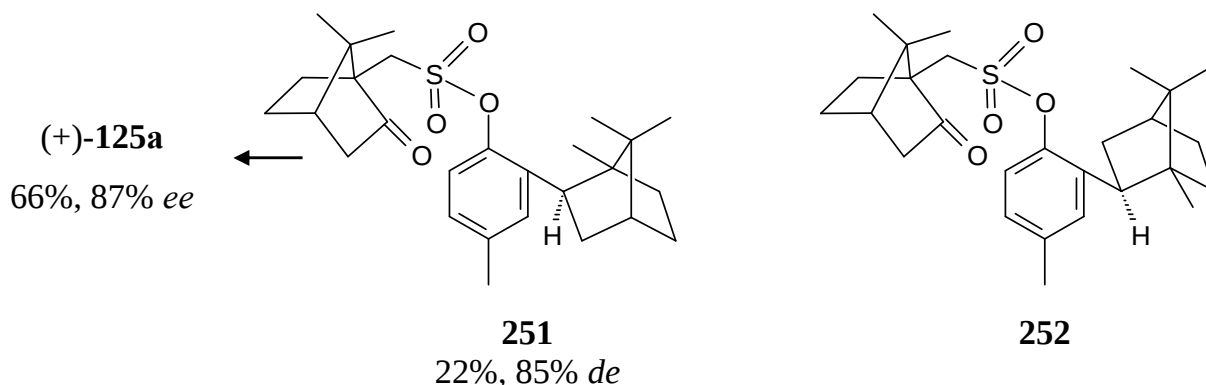


Рисунок 4. Общий вид молекулы **247** в представлении атомов тепловыми эллипсоидами атомных смещений с 50%-ной вероятностью

Абсолютная конфигурация соединения **247** определена на основании данных об относительной конфигурации, установленной методом PCA, и исходя из

конфигурации исходного хлорангидрида (1*S*)-камфановой кислоты (рис. 4). Хиральным центрам изоборнильного фрагмента для камфаната **247** и полученного из него фенола (+)-**99** была приписана конфигурация (1*R*,2*S*,4*S*). Следовательно, камфанат **248** и фенол (–)-**99** имеют противоположную конфигурацию (1*S*,2*R*,4*R*).

Была изучена возможность разделения рацемата (±)-**125a** с помощью коммерчески и синтетически более доступного реагента – (1*R*)-камфор-10-сульфо-хлорида [316]. Однако полученные диастереомерные сульфонаты **251** и **252** не удалось разделить методом колоночной хроматографии. Диастереомер **251** был частично выделен из смеси простой кристаллизацией из гексана. После щелочного гидролиза производного получили энантиобогащенный фенол (+)-**125a** со значением *ee* ~87%.



Таким образом, показано, что (1*R*)-камфор-10-сульфохлорид менее эффективный хиральный реагент для разделения энантиомеров фенола (±)-**125a** через диастереомеры.

В реакции алкилирования фенола камфеном были получены ди- и три-изоборнилфенолы.

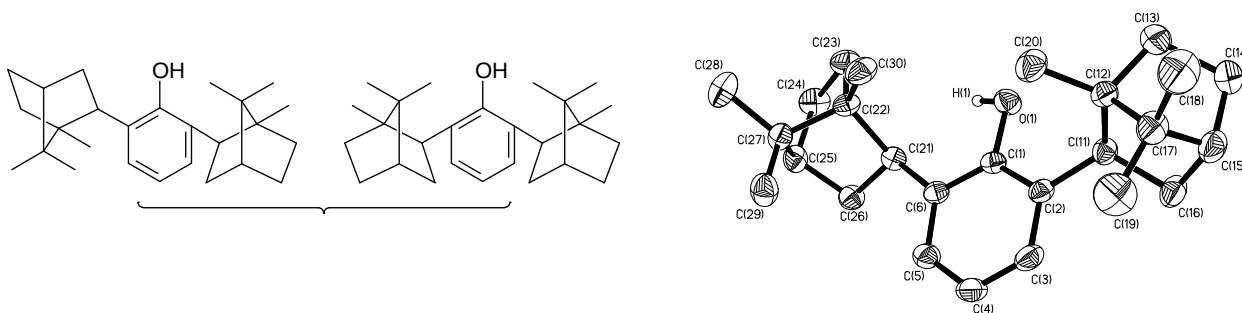


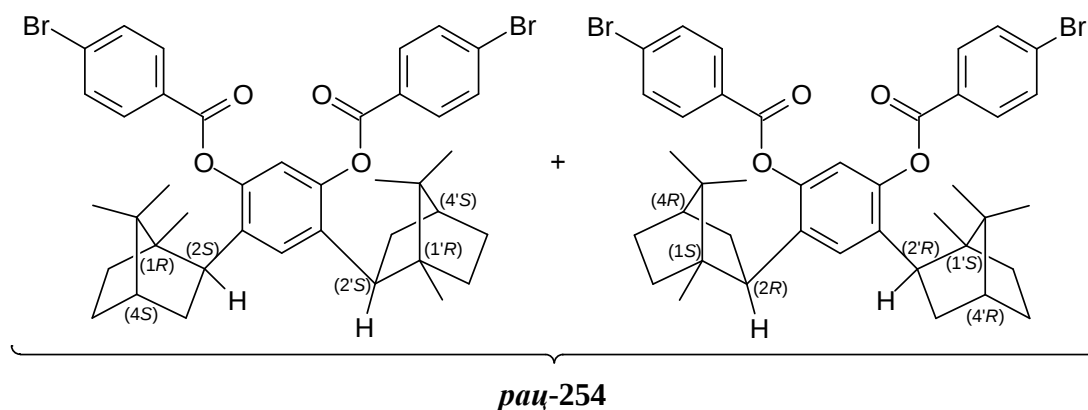
Рисунок 5. Молекулярная структура 2,6-диизоборнилфенола **253**

2,6-Диизоборнилфенол **253** был получен как основной продукт при алкилировании фенола избытком камфена. Нами впервые выделена и описана одна из форм диастереомеров. Рентгеноструктурный анализ подтвердил, что выделенный нами диастереомер 2,6-изоборнилфенола **253** является (*R,S*)-формой (рис. 5). Также были получены индивидуальные диастереомеры 2,6-диизоборнил-4-метилфенола **126a**.

Для симметричного диалкилированного резорцина **145**, представляющего собой смесь диастереомеров (*рац*- и *мезо*-формы), методом колоночной хроматографии и дальнейшей перекристаллизации диастереомеры выделены в индивидуальном виде [285].

Из диастереомера *рац*-**145** и 4-бромбензоил хлорида дополнительно синтезировано диацильное производное *рац*-**254**, для которого выполнен рентгеноструктурный анализ (рис. 6).

Относительная конфигурация хиральных центров изоборнильных заместителей, определенная методом PCA для рацемата соединения **254** также подтверждает стереохимию (*1R**,*2S**,*4S**,*1'R**,*2'S**,*4'S**) исходного диалкилированного резорцина *рац*-**145**.



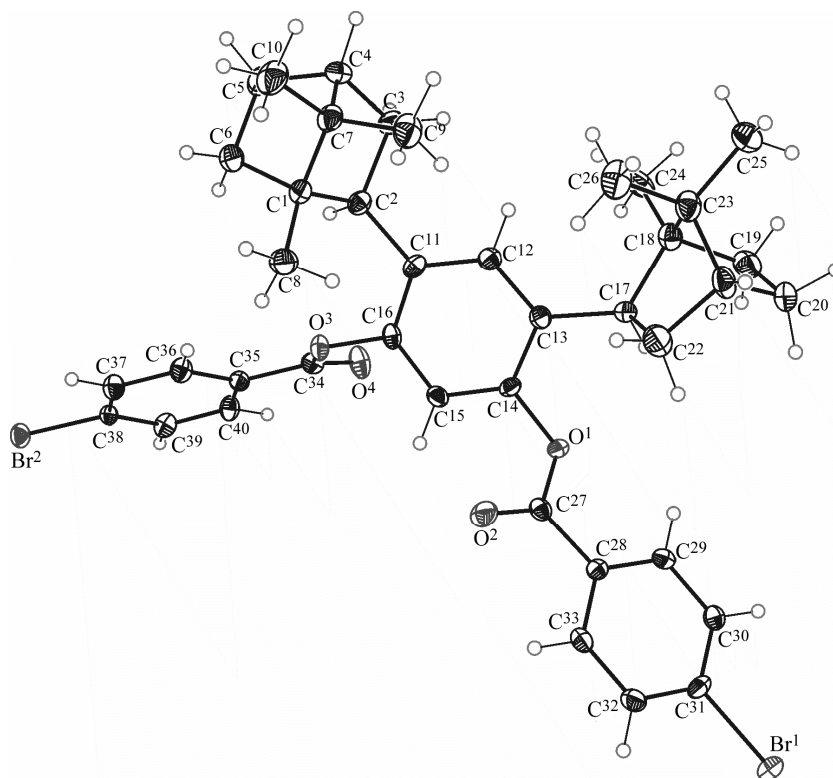


Рисунок 6. Общий вид молекулы **254** в представлении атомов эллипсоидами атомных смещений с 50% вероятностью.

При алкилировании фенола бициклическим монотерпеном (-)- β -пиненом **168** получены оптически активные фенилборниловый эфир **172c** (92% *ee*) и *орто*-борнилфенол **174** (96% *ee*) [289]. В этой реакции также был получен оптически активный 2-изоборнилфенол **99** ($[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +5.8$ (c 1.1; CHCl_3)). Алкилирование фенола двукратным избытком (+)- α -пинена также приводит к образованию оптически активных фенилборнилового эфира **172c** (76% *ee*) и *орто*-борнилфенола **174** (79% *ee*) [290].

Борниловый эфир 2-нафтола **159c** и 1-борнил-2-нафтол **156c** также являются оптически активными соединениями ($[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -93.7$ (c 0.7; CHCl_3) и $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +11.2$ (c 0.7; CHCl_3) соответственно) [287].

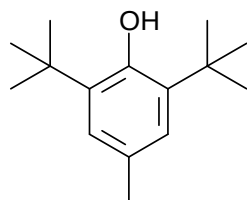
Как было показано выше, алкилирование фенола (-)- β -пиненом при кипячении в CH_2Cl_2 в присутствии гетерогенных катализаторов как сульфокатионита, так и глины KSF приводит к образованию оптически активного эфира **172e** с *пара*-ментеновой структурой терпенового заместителя ($[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -43.1$ (c 0.7; CHCl_3)).

2.8 Практическое применение синтезированных терпенофенолов

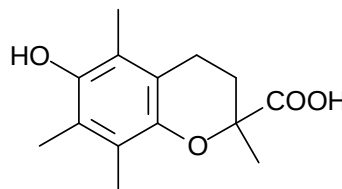
Известно, что алкилзамещенные фенолы, в том числе и терпенофенолы, являются эффективными техническими антиоксидантами и стабилизаторами [318-323] и фармакологически активными веществами широкого спектра действия [91,92].

В связи с этим определена антиоксидантная активность синтезированных нами терпенофенолов и перспективность их использования в качестве антиокислителей и стабилизаторов различного назначения.

Для оценки антиоксидантной активности (АОА) терпенофенолов мы использовали метод спектрофотометрического определения взаимодействия тестируемого вещества со стабильным радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом (DPPH) [324]. Определяли концентрацию вещества, при которой происходит обесцвечивание DPPH на 50% (DPPH₅₀). В качестве образцов сравнения использовали Инол (2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол) и Trolox (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоксильная кислота – водорастворимый аналог токоферола) [325].



Инол

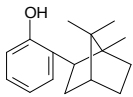
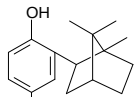
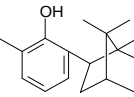
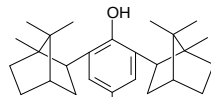
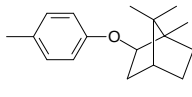
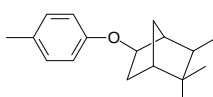
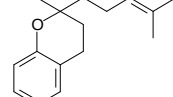
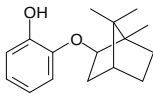
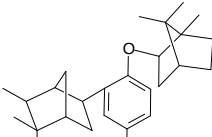
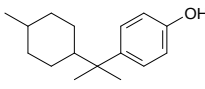
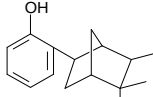
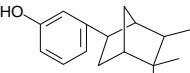
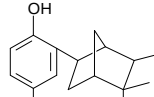
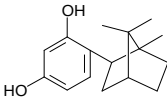
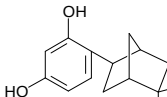
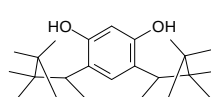
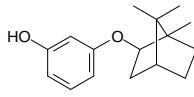


Trolox

Из протестированных веществ наиболее активно с DPPH реагирует тролокс (табл. 29). Изучение антиоксидантной активности терпенофенолов спектрофотометрическим методом показало, что соединения **107**, **124b**, **125b**, **126a**, **134a**, **142a**, и **145** занимают промежуточное положение между стандартными АО по способности реагировать с DPPH. Терпенонафтолы, за исключением 1-замещенных 2-нафтолов **156a-c**, превосходят инол по своей АОА.

Полученные данные позволяют отнести терпенофенолы к перспективным синтетическим антиоксидантам. Следует подчеркнуть, что проведенные исследования являются лишь первой стадией оценки антиоксидантных свойств терпенофенолов.

Таблица 29 – Антиоксидантная активность терпенофенолов по результатам спектрофотометрического метода

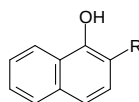
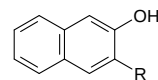
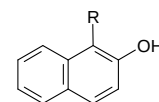
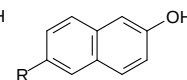
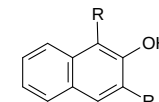
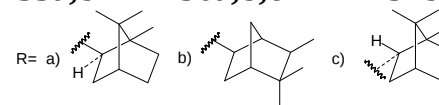
Соединение	DPPH-связывающая активность, %	
тролокс	0.004	
126a	0.017	
107	0.06	
124b	0.085	
134a	0.085	
Ионол	0.09	
127b	0.095	
125a	0.25	
124a	3,5*	
99	5*	
206	—**	
212	—**	
		
тролокс	0.00925	
145	0,026875	
125b	0,039063	
142a	0,039688	
Ионол	0.053438	
142b	0,087188	
100	0,48125	
146a	1,9375*	
102	3,25*	
		

* Значения получены путем линейной экстраполяции графиков;

** Данные соединения не вошли в диапазон линейной зависимости оптической плотности от концентрации.

Таблица 29 – Антиоксидантная активность терпенофенолов по результатам спектрофотометрического метода (продолжение)

Соединение	DPPH-связывающая активность, %	
155b	0.02625	
158b	0.03125	
149b	0.03375	
157b	0.034438	
155a	0.0345	
158a	0.039375	
149a	0.048125	
ИОНОЛ	0.053438	
156a	0.066563	
156c	0.085	
156b	0.089688	

**149a,b****155a,b****156a,b,c****157b****158a,b**

Измерены стехиометрические коэффициенты ингибирования и константы скорости реакции ряда терпенофенолов (изоборнил- и изокамфилзамещенных фенолов) с пероксирадикалами этилбензола.⁷ Установлено, что их реакционная способность увеличивается с ростом числа алкильных заместителей и падает в случае *орто*-алкоксильного (пример моно-эфир пирокатехина) по сравнению с *о*-алкильным заместителем, вследствие образования внутримолекулярной водородной связи. Несмотря на близкую антирадикальную активность терпенофенолов с изокамфилными и изоборнильными заместителями, реакционная способность образующихся из них феноксильных радикалов существенно различается при взаимодействии с молекулами пространственно затрудненного фенола и оказывается выше в случае изокамфилфенолов [326,327].

Для ряда алкилфенолов с изоборнильными заместителями в *о*- и *о,о'*-положении, а также с *о*-изоборнилоксильным заместителем константы скорости взаимодействия с пероксирадикалами (k_7) модельного углеводорода – этилбензола в зависимости от состава, положения заместителей изменяются в интервале $(0.4-11.5) \times 10^4$ л/моль·с [326]. По возрастанию антирадикальной активности изученные изоборнилфенолы могут быть расположены в следующий ряд: 2-изоборнил-оксифенол **134a** < 2-изоборнилфенол **99** < 2-изоборнил-6-метилфенол **107** < 2-изоборнил-4-метилфенол **125a** < 2,6-диизоборнил-4-метилфенол **126a** < 3-изоборнил-1,2-дигидроксибензол **135a**.

По величине константы k_7 (11.5×10^4 , л/моль·с) фенол **126a** может быть отнесен к пространственно незатрудненным фенолам, для которых характерно проявление синергического действия в смеси с пространственно затрудненными фенолами. Такой результат обусловлен регенерацией незатрудненного фенола в результате взаимодействия его феноксильного радикала с пространственно затрудненным фенолом, например, 2,6-ди-*трет*-бутилфенолом (ДТБФ). Однако, ингибирующее действие эквимолекулярной смеси **126a** с пространственно затрудненным ДТБФ является аддитивным. В тоже время установлена аддитивность ингибирующего действия смеси 2,6-диизоборнил-4-метилфенола с незатрудненным фенолом – токоферолом. Полученные результаты позволяют

⁷ Работа выполнена совместно с сотр. Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН под руководством д.х.н. профессора Л.Н. Шишкиной.

предположить, что отсутствие ожидаемого синергического действия смеси незатрудненного изоборнилфенола **126a** с пространственно затрудненным ДТБФ, по-видимому, связано с особенностями изоборнильных заместителей, которые затрудняют перенос атома водорода от ОН-группы ДТБФ к феноксильному радикалу, образуемому из 2,6-диизоборнил-4-метилфенола. Для проверки этого предположения изучали совместное действие ДТБФ с другим незатрудненным 2-изоборнил-4-метилфенолом **125a**, в структуре которого имеется только один *о*-изоборнильный заместитель. Как и в случае **126a**, действие смеси **125a** с пространственно затрудненным ДТБФ является аддитивным.

По возрастанию антирадикальной активности изученные изокамфилфенолы могут быть расположены в следующий ряд: 2-изокамфилоксифенол **134b** < 3-изоборнилоксифенол **146a** < 4-изокамфилфенол **102** < 2-изокамфилфенол **100** < 2-изокамфил-4-метилфенол **125b**.

Антирадикальная активность **100** и **102**, содержащих только один изокамфильный заместитель в *орто*- или *пара*-положении соответственно, близка: величины f_{k_7} для этих ТФ практически не различаются и близки к f_{k_7} **99** (4.1, 3.9 и 5.2 соответственно), молекула которого так же содержит в *орто*-положении только один изоборнильный заместитель [327]. Наиболее высокой реакционной способностью по отношению к пероксирадикалам этилбензола из изокамфилфенолов характеризуется **125b**. Его антирадикальная активность близка к активности **125a**, имеющего изоборнильный заместитель (f_{k_7} составляют 9.7 и 11.5). Самое низкое значение f_{k_7} (1.06) получено для моноэфира пирокатехина **134b**, что, как и в случае **134a** ($f_{k_7}=0.8$), обусловлено влиянием внутри-молекулярной водородной связи, образованной между ОН-группой и атомом кислорода алкоксизаместителя.

Для 2-изокамфилфенола **125b**, в отличие от 2-изоборнилфенола **125a**, наблюдается регенерация в смеси с пространственно затрудненным 2,6-ди-*трет*-бутилфенолом (ДТБФ). При этом эффективность действия смеси **125b** и ДТБФ оказывается выше аддитивного, то есть смеси проявляют синергический эффект. Аналогичный результат был получен для 4-изокамфилфенола **102**, в молекуле которого изокамфильный заместитель расположен в *п*-положении к ОН-группе и

не препятствует реакции отрыва атома водорода от молекулы пространственно затрудненного фенола.

Таким образом, было показано, что различие в строении терпеновых заместителей и расположении их по отношению к ОН-группе практически не влияет на антирадикальную активность фенольных антиоксидантов, но приводит к изменению реакционной способности образующихся из них феноксильных радикалов.

2.8.1 Терпенофенолы – синтоны новых функциональных производных

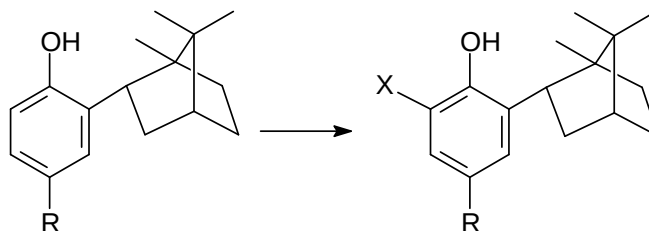
Последнее время серьезное внимание уделяется так называемому «окислительному стрессу» – повреждению биологических молекул свободными радикалами. Окислительный стресс является следствием дисбаланса про- и антиоксидантных систем клетки и отражается в избыточном образовании в клетке активных форм кислорода, может являться причиной повреждения различных структур: ДНК, белков и липидов, и может приводить к клеточной смерти [3]. Такие заболевания, как раковые образования, атеросклероз, болезнь Паркинсона, диабет, ряд воспалительных процессов, катаракта, сердечно-сосудистые проблемы и процессы старения все чаще ассоциируют с последствиями свободнорадикального окисления. Поиск и изучение новых биоантиоксидантов является важной проблемой, имеющей большое практическое значение. Установлена их высокая эффективность в медицинской практике. Проведенные многолетние исследования свидетельствуют о защитном действии антиоксидантов от поражения факторами, вызывающими повреждение клеток организма. Это позволяет говорить о биоантиоксидантах как перспективных терапевтических средствах для лечения многих заболеваний.

В рамках исследований, проводимых в области биохимии биоантиоксидантов, существенное развитие получило изучение физико-химической регуляторной системы, поддерживающей уровень протекания свободнорадикальных реакций и обмен мембранных липидов и скорость расходования антиоксидантов в липидах. Компонентами этой системы являются антиоксиданты, свободные радикалы и продукты пероксидного окисления, состав липидов, их окисляемость, скорость расходования антиоксидантов.

Было показано, что увеличение содержания антиоксиданта приводит к снижению скорости пероксидного окисления липидов и уменьшению концентрации продуктов окисления, к снижению скорости выхода липидов из мембран, обогащению их ненасыщенными липидами, соответственно к увеличению окисляемости липидов и, как следствие, к возрастанию скорости подавления антиоксидантной активности и последующего возвращения активности и скорости пероксидного окисления к норме. Существование такой системы регуляции было обнаружено практически для всех изученных внутриклеточных и клеточных мембран клеток животных, растительных организмов и микроорганизмов [328].

Одними из наиболее перспективных синтетических биоантиоксидантов являются гибридные соединения, сочетающие антиоксидантную активность с другой функциональной активностью [329]. Для подобных соединений обнаружен широкий спектр биологической активности – антимикробная, противовирусная, анальгетическая и др. Установлено также, что ступенчатые окислительно-восстановительные и сольволитические превращения приводят к каскаду интермедиатов, обладающих различными видами собственной активности – антиоксидантной, хелатирующей, способностью к встраиванию в цепь передачи заряда и т.п. Другое важное направление, развивающееся в настоящее время – синтез гибридов функциональных ди-*трет*-бутилфенолов и биосовместимых биополимеров. На этом направлении возможно достижение рекордной антиокислительной активности гибридных соединений с широкими вариациями гидрофобно-гидрофильных соотношений и особыми структурными характеристиками их в растворах [330-332]. Внедрение в молекулы экранированных фенолов различных химически и физиологически активных групп позволяет придать новые свойства модифицированным молекулам фенолов.

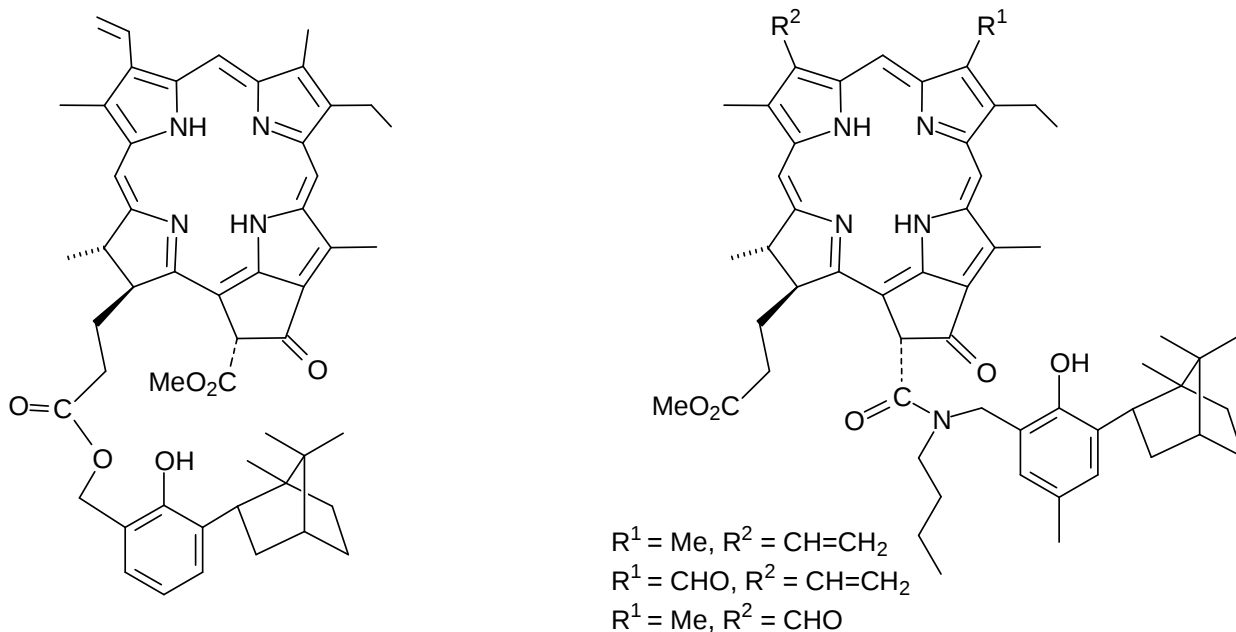
Нами проведен цикл исследований по синтезу новых функциональных производных изоборнилфенолов, имеющих формильные, гидроксиметильные, аминометильные, амидометильные заместители (схема 69) [333-336].



R = H, 4-Me

X = -CH₂N(Alkyl)₂; -CH₂NHAlkyl; -CHNR; -CH₂OH; -CHO

Синтезирован ряд терпенофенол-хлориновых конъюгатов, содержащих терпенофенольные и порфириновые фрагменты различного строения. Для присоединения терпенофенольного фрагмента к хлориновому макроциклу были использованы реакции сложноэфирных групп экзоцикла феофорбида *a* и пропионатного заместителя в положении 17 метилфеофорбида *a* и его формильных аналогов [337-339].

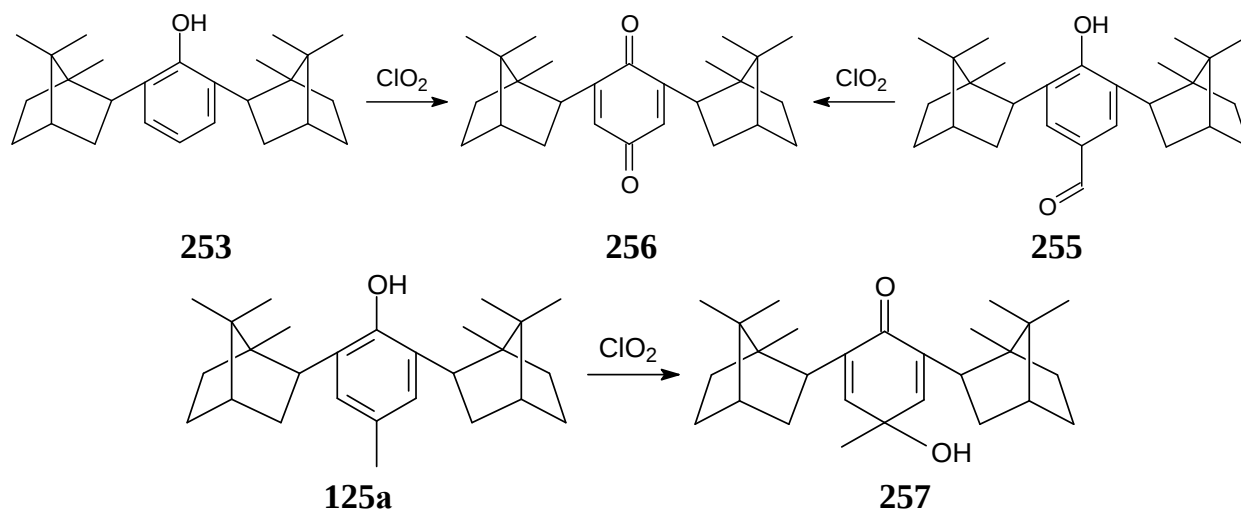


Для направленной функционализации изоборнилфенолов использованы синтезы с довольно мягкими условиями, не предусматривающими применение сильных кислот, что позволило избежать побочных процессов изомеризации в терпеновом заместителе.

Практический интерес представляет разработка методов получения хинонов из стерически затрудненных фенолов, поскольку в последнее время область применения хинонов активно расширяется: хиноны используют как реагенты для синтеза, модификаторы и стабилизаторы полимеров, антиоксиданты органических материалов, катализаторы химических реакций.

Нами исследовано окисление пространственно-затрудненных фенолов **253** и **125a** и гидроксибензальдегида **255** диоксидом хлора (схема 70).

Схема 70



Показано, что окисление фенолов, не имеющих заместителя в *para*-положении относительно гидроксильной группы и 4-гидроксибензальдегида приводит к образованию 1,4-хинонов [340-342]. Окисление диоксидом хлора пространственно-затрудненных фенолов, имеющих метильную группу в *para*-положении относительно гидроксильной группы приводит к образованию 4-алкил-*n*-хинолов. Реакции проводили в пиридине при охлаждении (способ *a*) или в ДМФА при 20 °С (способ *б*). При окислении 2,6-диизоборнилфенола **253** был получен 2,6-диизоборнилбензохинон **256** с выходом 56% (по способу *a*) и 74% (по способу *б*). Реакция окисления фенола **125a** протекает с образованием 2,6-диизоборнил-4-гидрокси-4-метил-2,5-циклогексадиен-1-она **257**. Продукты хлорирования при этом обнаружены не были. Окисление альдегида **255** в диметилформамиде при 20 °С приводит к образованию хинона **256** с выходом 80%. Окисление соединения **255** ClO_2 в пиридине при охлаждении и мольном соотношении субстрат-окислитель, равном 1:3 также приводит к образованию хинона **256** (36%). Альдегиды легко окисляются O_2 воздуха до кислот уже при хранении, этому процессу способствуют освещение, присутствие катализаторов, наличие пероксидов. Реакционная способность альдегидной группы в оксибензальдегидах ниже, чем у бензальдегида. Образование хинона **256**, видимо, проходит при одновременном окислительном декарбоксилировании и окислении фенольной группы. Диоксид хлора является

достаточно активным окислителем, реакции проходят быстро, и выделить карбоксильные производные фенолов нам не удалось.

2.8.2 Фармакологическая активность терпенофенолов

По данным исследований, проведенных в Кировской государственной медицинской академии, показано, что исследованные на модели *in vivo* на мышах 4-изоборнилрезорцин, 2-геранилфенол, 4-ментилфенол и аминотетильные производные изоборнилфенолов способствуют повышению адаптивного ресурса при неблагоприятном воздействии.⁸ С целью определения эффективных доз исследуемых веществ, обеспечивающих статистически значимое адаптогенное действие, моделировали комбинацию неблагоприятных факторов окружающей среды, вызывающих напряжение гомеостатических систем (терморегуляции, сердечно-сосудистой, нейрогуморальной, дыхательной и др.) и развитие патологических процессов, путем острого холодового воздействия с последующей предельной физической нагрузкой (ХП).

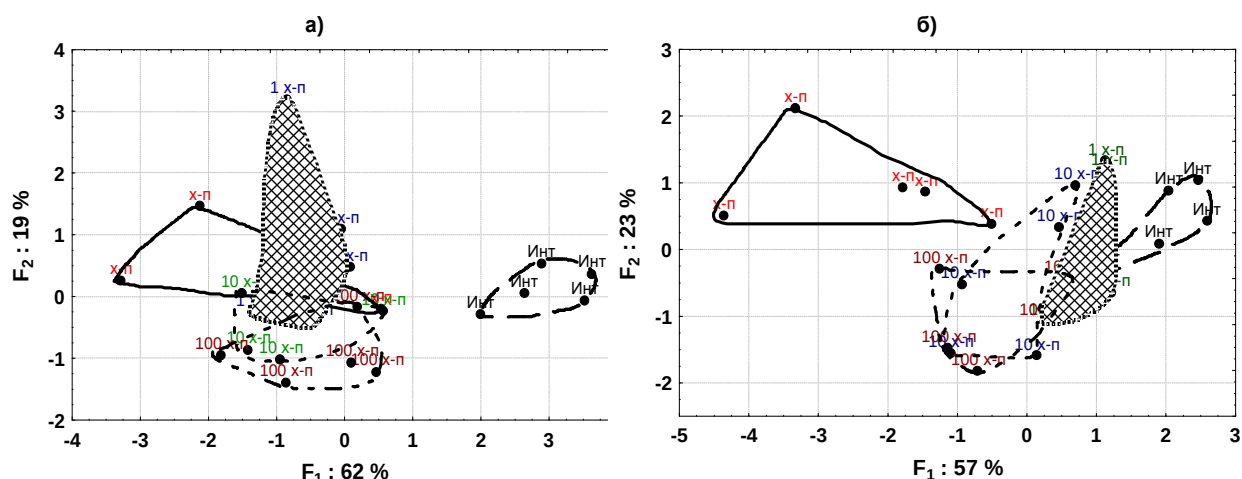


Рисунок 7. Выявление эффективных доз терпенофенолов по результатам многомерного факторного анализа. Обозначения: а) **134a**; б) **206**; F₁₋₂ – ГК; точками представлены отдельные животные в группах сравнения; штриховкой отмечены дозы исследуемых веществ, оказывающие максимальное протективное действие в отношении комбинации неблагоприятных факторов.

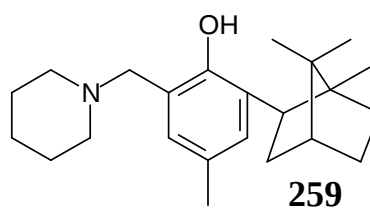
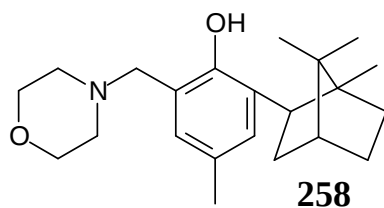
На рисунке 7 приведен пример выявления эффективных доз терпенофенолов по результатам многомерного факторного анализа методом главных компонент (ГК), алгоритм которого основан на одновременном рассмотрении нескольких разнородных параметров (температура в левой ушной раковине (°C), в правой

⁸ Работа выполнена под руководством д.м.н., профессора Мазиной Н.К.

ушной раковине, температура носа, под хвостом, время удержания на плаву в тесте принудительного плавания, сек) и предоставляет возможность формализовано представлять модели (экспериментальных животных), в координатах ГК и дифференцировать образуемые ими сообщества.

В случае введения моно-изоборнилового эфира пирокатехина **134a** все три дозы (1, 10 и 100 мг/кг) незначительно изменяли состояние организма экспериментальных животных, поскольку расположение групп частично совпадали с локализацией контрольной группы ХП. В соответствии с тем, что препарат **134a** в дозе 1 мг/кг достоверно увеличивал температуру тела, способствуя повышению двигательной активности, и действие **134a** в дозе 1 мг/кг при формализованном представлении «поглощало» две другие дозы (рис. 7a), для дальнейших исследований нами была выбрана доза этого соединения 1 мг/кг.

Группы с профилактическим введением 4-ментилфенола **206** (рис. 7б) занимали промежуточное положение между контрольной группой, подверженной сочетанию тестирующих воздействий (ХП), и группой интактных животных (Инт), что указывало на выраженный протективный эффект данного вещества в условиях нашего эксперимента. За наиболее эффективную дозу **206** нами был принят 1 мг/кг, исходя из близости и даже частичного наложения сообщества 1 мг/кг и локализации группы с условно нормальным состоянием организма (Инт).



Препарат **258** в дозе 10 мг/кг оказывал выраженное протективное действие, поскольку наблюдалось частичное совпадение групп 10 мг/кг и интактной (рис. 8a). При введении **258** в количестве 1 мг/кг отмечено максимальное протективное действие, содействующее формированию резерва адаптации организма. Дозировка 100 мг/кг также проявляла незначительное адаптогенное действие, поскольку характеризовалась тенденцией к продвижению в положительную область по ГК1, что свидетельствует о низкой токсичности этого образца.

Профилактическое введение **259** в дозах 10 и 100 мг/кг практически не изменяло состояние организма биомоделей по сравнению с контрольной группой

ХП (рис. 8б). В то время группа с приемом **259** в дозе 1 мг/кг имела промежуточное местоположение между группой ХП и наиболее приближенное к интактной, указывая на выраженный протективный эффект этой дозы.

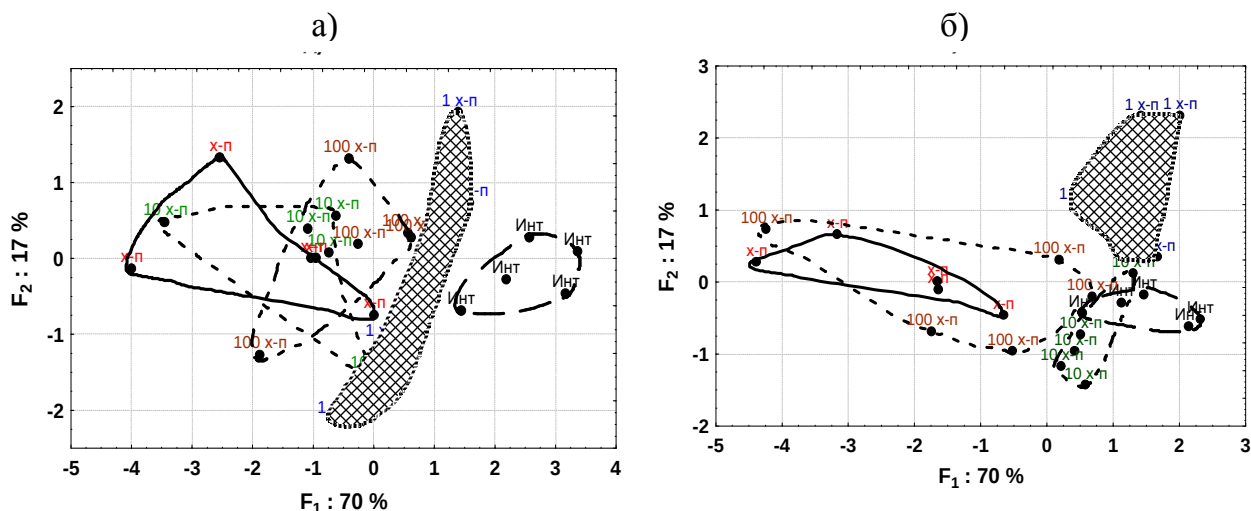


Рисунок 8. Выявление эффективных доз аминотерпенофенолов по результатам многомерного факторного анализа: а) – **258**; б) – **259**.

Исследованные в данной работе терпенофенолы и их аминопроизводные оказывали адаптогенное действие, т.к. способствовали сохранению или повышению резистентности организма к действию неблагоприятных факторов.

Анализ изменчивости отдельных параметров-откликов *in vivo* в зависимости от химического строения и дозы исследуемых веществ и тестирующего воздействия позволил установить актопротекторные (способность исследованных веществ повышать физическую выносливость организма), вазодилатирующие (снятие холодового спазма периферических сосудов ушей и носа, а также сохранение их температуры при холодовом воздействии), хладопротекторные свойства (поддержание терморегуляции при экстремальном охлаждении), а также определить примерный диапазон эффективных доз. Все исследованные вещества обладали фармакологической активностью, т.е. способствовали повышению адаптивного ресурса при неблагоприятном воздействии. Однако эти свойства проявлялись в разной степени, и однозначная интерпретация адаптогенных свойств была затруднена разнонаправленностью эффектов и неоднородностью параметров-откликов.

К настоящему времени накоплено достаточно фактов, свидетельствующих об антиоксидантной компоненте в механизме действия противовоспалительных средств. По современным представлениям действие любого повреждающего агента

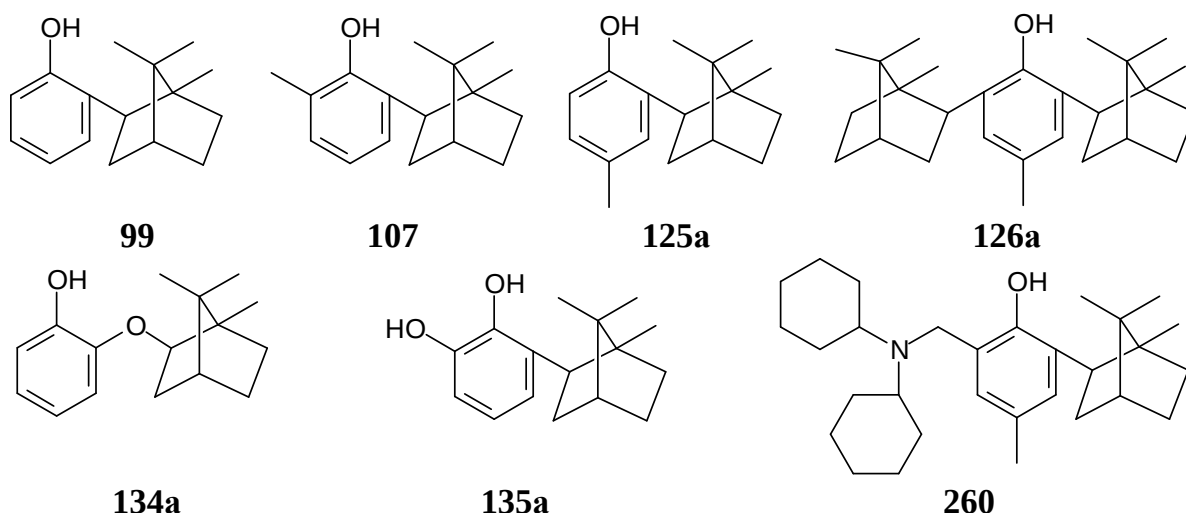
реализуется на уровне биологических мембран. Наиболее хорошо изучен свободнорадикальный механизм повреждения мембран [344]. К характерным проявлениям активации свободнорадикального окисления в тканях относят повышение хрупкости капилляров, дистрофические процессы, нарушения регенерации, торможение роста и др. Установлена прямо пропорциональная зависимость между воздействием на антиоксидантную активность и развитием воспаления.

По данным ряда авторов [345] синтетическим и природным антиоксидантам – токоферолу, аскорбиновой кислоте, ионолу – присущи противовоспалительные свойства. Так, витамин Е на модели каррагенинового отека в эксперименте на мышах и крысах оказывал противовоспалительное действие, потенцировал антифлогистический эффект ацетилсалициловой кислоты, индометацина и анальгина. Под влиянием токоферола, аскорбиновой кислоты и ионола наблюдается восстановление проницаемости мембраны, измененной в результате избытка продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Торможение перекисного фотоокисления липидов в мембранах митохондрий ионолом происходит по типу реакций с перекисными радикалами липидов с образованием гидроперекиси и малоактивного свободного радикала антиоксиданта.

Имеются данные о влиянии стероидных и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств на процессы ПОЛ в биологических мембранах. Кортикостероиды угнетают ПОЛ и действуют как антиоксиданты. Антиоксидантные свойства как *in vivo*, так и *in vitro* проявляют также стероидные гликозиды. Способность к угнетению процесса свободнорадикального окисления липидов характерна для индометацина и бутадиона.

Учитывая, что многие антиоксиданты способны проявлять противовоспалительные свойства, ингибируя синтез простагландинов и лейкотриенов, можно было предположить аналогичный тип активности для терпенофенолов и их производных. Совместно с Институтом технической химии УрО РАН⁹ исследована противовоспалительная активность терпенофенолов и некоторых их аминотетильных производных в тесте острого формалинового воспаления на мышах при внутрибрюшинном способе введения [316,343].

⁹ Работа выполнена под руководством к.х.н. В.В. Гришко.



Достоверный противовоспалительный эффект показали 2-изоборнилфенол **99** и 2-морфолинометил-6-изоборнил-4-метилфенол **258** (табл. 30).

Действие **99** менее выражено и не превышает 10% ингибирования отека стопы по отношению к данным контрольной группы. После введения **258** наблюдается уменьшение отека воспаленной стопы на 33% по сравнению с контрольными данными. В связи с высокой гидрофобностью соединения аминотильного производного изучена его противовоспалительная активность при внутрижелудочном введении. Однако на данной модели воспаления соединение **258** в дозе 50 мг/кг не проявило противовоспалительной активности, что свидетельствует о его низкой всасываемости из желудочно-кишечного тракта.

Таблица 30 – Противовоспалительная активность изоборнилфенолов

Соединение	Прирост массы воспаленной стопы, %	Степень ингибирования отека, %
126a	61.22±3.83	2
258	39.95±5.14*	33
Диклофенак натрия	46.41±4.83*	22
Контроль 1	59.81±2.49	-
134a	65.84±2.09	5
135a	72.95±2.83	-6
99	62.09±1.53*	10
259	74.31±2.24	-8
260	71.46±2.95	-4
Контроль 2	68.99±1.79	-
107	64.73±6.49	-6
259	61.94±2.87	-2
Контроль 3	60.77±3.16	-

Соединение	Прирост массы воспаленной стопы, %	Степень ингибирования отека, %
258	56.60 ± 2.70*	17
(+)-258	61.50 ± 2.35*	10
(-)-258	66.67 ± 2.01	2
125a	70.12 ± 11.39	-3
(+)-125a	64.57 ± 4.11	5
(-)-125a	65.23 ± 2.56	5
Диклофенак натрия	53.13 ± 3.77*	22
Индометацин	55.69 ± 1.74*	18
Контроль 4	68.32 ± 1.47	-

* $p \leq 0.05$ по отношению к соответствующему контролю.

Проведено сравнительное исследование противовоспалительной и цитотоксической активности рацемической и оптически активных форм 2-изоборнил-4-метилфенола **125a** и 2-морфолинометил-6-изоборнил-4-метилфенола **258** (табл. 30, 31).

Было показано, что рацемат ($\pm$)-**258** имеет максимальный ингибирующий эффект, сопоставимый с индометацином (табл. 30). Значительное различие в действии энантиомеров (+)- и (-)-**258** свидетельствует о вкладе энантиомера (+)-**258** в высокий противовоспалительный эффект рацемата ($\pm$)-**258**.

Выявлено, что рацемат 2-изоборнил-4-метилфенола **125a** на модели *in vitro* проявляет умеренную (IC_{50} 77.95±0.23 мкМ) активность в отношении клеток немелкоклеточного рака легкого линии A549. Наблюдаемый эффект этого рацемата может быть обусловлен цитотоксическим действием его (-)-энантиомера, показатель CD_{50} которого в отношении клеток линии A549 составляет 35.00±1.05 мкМ, в то время как его (+)-энантиомер оказался абсолютно не активен. (-)-Энантиомер 2-морфолинометил-6-изоборнил-4-метилфенола **258** проявил умеренный (CD_{50} 39.00 ± 1.11 мкМ) цитотоксический эффект в отношении клеток меланомы (MS), в то время как остальные исследованные соединения (рацемат и (+)-энантиомер 2-морфолинометил-6-изоборнил-4-метилфенола **258**, а также рацемат и оба энантиомера 2-изоборнил-4-метилфенола **125a** проявили очень слабую активность в отношении клеток данной линии (табл. 31).

Таблица 31 – Цитотоксическая активность терпенофенолов

Соединение	ИЦ ₅₀ (мкМ)	
	A549	MS
258	–	117.83 ± 0.83
(+)-258	111.56±1.12	74.41 ± 0.92
(-)-258	151.83±292.93	39.00 ± 1.11
125a	77.95 ± 0.23	101.49 ± 1.33
(+)-125a	–	> 150.00
(-)-125a	35.00±1.05	> 150.00

Одним из результатов антиоксидантного действия лекарственных средств является мембраностабилизирующий эффект. Указанному эффекту придается большое значение в объяснении механизма действия противовоспалительных средств. Эритроциты человека становятся более устойчивыми к гипотоническому гемолизу в присутствии нестероидных противовоспалительных средств. Известно, что биологическая активность большинства БАВ обусловлена не только их способностью влиять на регуляцию процессов ПОЛ, но и воздействовать на структурное состояние клеточных мембран [346,347], причем исходное состояние последних оказывает существенное влияние на эффективность самих антиоксидантов (АО) [348,349].

Исследована мембранотропная, антиоксидантная и мембранопротекторная активность ряда полусинтетических антиоксидантов – изоборнилфенолов [350,351].¹⁰ О наличии цитотоксических и мембранопротекторных свойств соединений судили по степени спонтанного и индуцированного пероксидом водорода гемолиза красных клеток крови. Показано, что все рассмотренные соединения при определенных условиях способны проявлять выраженную антиоксидантную активность, тогда как способность защищать мембрану эритроцитов от окислительного стресса существенно зависит от структуры и от концентрации соединения (табл. 32). Наибольшая мембранопротекторная активность выявлена для 2,6-диизоборнил-4-метилфенола. Из данных таблицы 32 видно, что, как и ионол, все соединения ряда изоборнилфенолов тормозят

¹⁰ Работа выполнена совместно с Институтом биологии Коми НЦ УрО РАН, под руководством к.б.н. Шевченко О.Г.

накопление вторичных продуктов ПОЛ в эритроцитах, а фенол **134a** достоверно ингибирует окисление оксигемоглобина до metHb. Возможно, наличие в молекуле **134a** атома кислорода в *орто*-положении к ОН-группе обеспечивает рост его антирадикальной активности относительно гидроксильных радикалов в клетке.

Инкубация эритроцитов с изоборнилфенолами в концентрации 0.1 мМ показала различную мембранопротекторную активность данных соединений. Препараты **134a** и **126a** ингибировали гемолиз на уровне, сопоставимом с ионолом, тогда как 2-изоборнил-4-метилфенол **125a** в данной концентрации проявляли гораздо менее выраженный эффект.

Таблица 32 – Влияние изоборнилфенолов и ионола в концентрации 0.1 мМ на параметры индуцированного пероксидом водорода гемолиза эритроцитов

Условия эксперимента	Показатель			
	metHb/oxyHb, 6 ч	ferrylHb/oxyHb, 6 ч	[ТБК-АП], нмоль/мл, 3 ч	% гемолиза, 6 ч
H ₂ O ₂	0.356±0.011	0.224±0	2.43±0.42	48.4±4.3
H ₂ O ₂ +C ₂ H ₅ ОН (контроль)	0.467±0.043	0.210±0.004	2.79±0.11	61.7±5.0
H ₂ O ₂ + C ₂ H ₅ ОН + ионол	0.322±0.008*	0.207±0.001	1.43±0.05***	11.0±0.7**
H ₂ O ₂ + C ₂ H ₅ ОН + 134a	0.253±0.036*	0.208±0.006	1.54±0.03***	9.9±0.4**
H ₂ O ₂ + C ₂ H ₅ ОН + 125a	0.444±0.066	0.193±0.008	1.65±0.07*	62.4±11.2
H ₂ O ₂ + C ₂ H ₅ ОН + 126a	0.413±0.072	0.205±0.005	1.38±0.11**	9.6±1.3**

Различия статически значимы по сравнению с контролем при * - $p \leq 0.05$; ** - $p \leq 0.01$; *** - $p \leq 0.001$.

Изучение мембранопротекторных свойств изоборнилфенолов в диапазоне концентраций от 0.001 до 0.1 мМ показало, что эффект существенно зависит как от концентрации, так и от химической структуры соединений.

Так, 2,6-диизоборнил-4-метилфенол **126a**, в молекуле которого имеются изоборнильные заместители в обоих *орто*-положениях, обладает одинаковой мембранопротекторной активностью во всем диапазоне изученных концентраций (рис. 9a). Столь высокая биологическая активность низких концентраций фенола **126a** может быть обусловлена самым высоким значением константы скорости взаимодействия данного изоборнилфенола с пероксирадикалами (k_7) среди всех исследованных соединений [326]. Мембраностабилизирующее действие **134a**, в

целом, увеличивалось с ростом концентрации вещества в среде инкубации (рис. 9б). В концентрациях 0.001-0.01 мМ это соединение оказалось неспособно полностью ингибировать окислительный гемолиз эритроцитов. Двойственная биологическая активность была отмечена и для препарата **125a** (рис. 9в). По-видимому, это соединение отличается существенной цитотоксичностью в высокой концентрации (0.1 мМ), тогда как в низкой (0.01 мМ) преобладал мембрано-протекторный эффект, правда, лишь на начальных этапах инкубации.

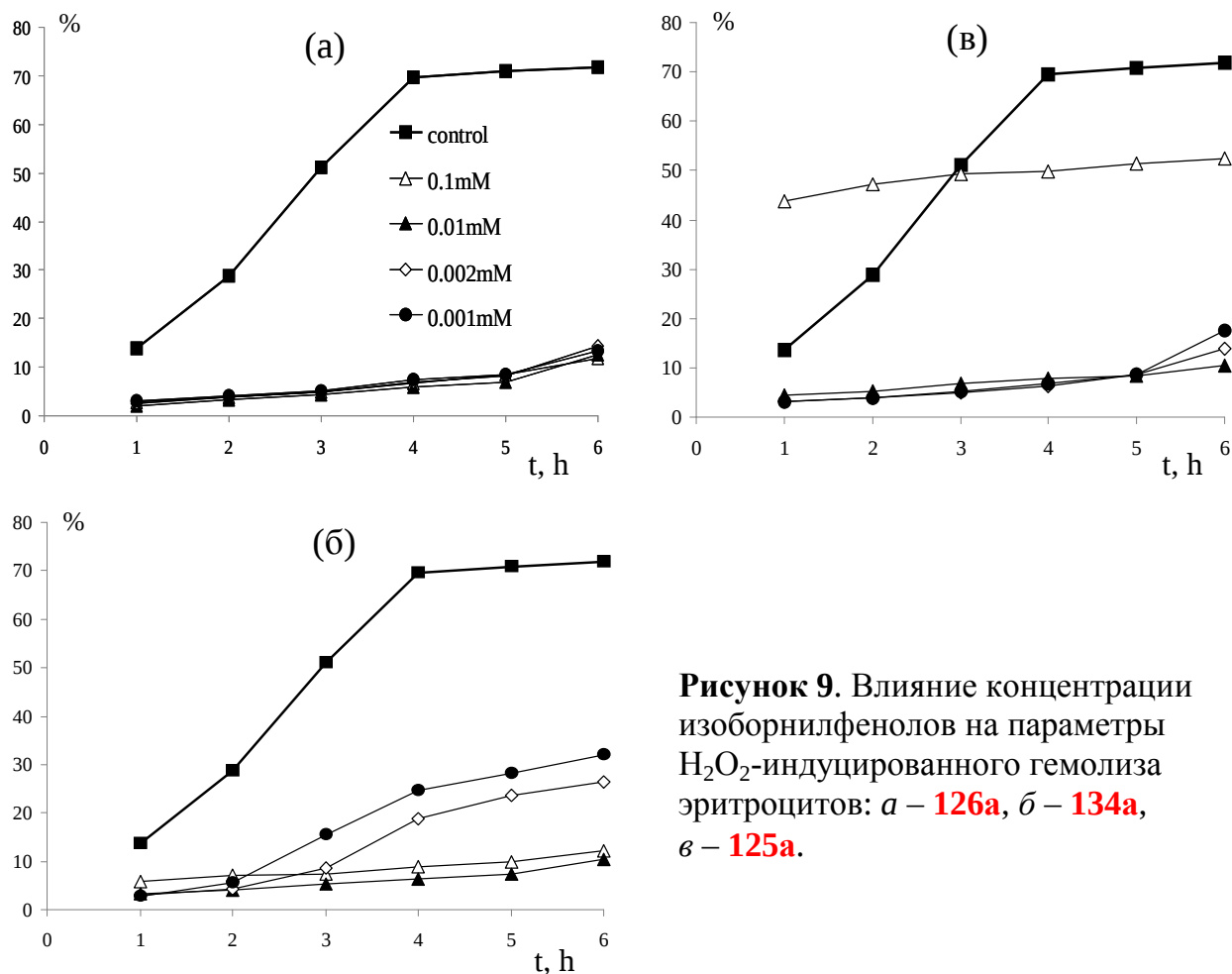


Рисунок 9. Влияние концентрации изоборнилфенолов на параметры H_2O_2 -индуцированного гемолиза эритроцитов: *a* – **126a**, *б* – **134a**, *в* – **125a**.

При анализе способности исследуемых соединений ингибировать накопление ТБК-активных продуктов в гемолизатах эритроцитов выявлено отсутствие линейной зависимости биологического эффекта от концентрации терпенофенолов (табл. 34). Все исследуемые вещества проявляли способность (с различной степенью статистической значимости) ингибировать ПОЛ, однако четкой связи между величиной мембранопротекторного эффекта и степенью торможения накопления ТБК-АП выявить не удалось. Очевидно, механизм взаимодействия

изоборнилфенолов с мембранами эритроцитов имеет сложный характер и обусловлен не только их антиоксидантными свойствами, поскольку ингибирование ПОЛ в эритроцитах в отдельных случаях не взаимосвязано с проявлением цитотоксического эффекта изоборнилфенолов.

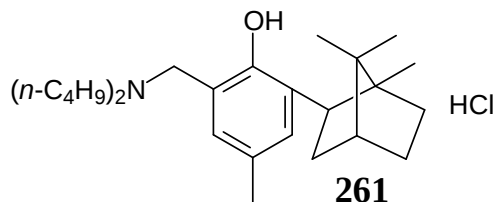
Изучение поверхностной архитектоники эритроцитов методом сканирующей электронной микроскопии подтвердило способность данных соединений взаимодействовать с мембраной и изменять ее структурное состояние. Выявлена взаимосвязь между характером морфологической трансформации эритроцитов, связанной с особенностями распределения соединений во внутримембранном пространстве и цитотоксичностью высоких концентраций ряда изоборнилфенолов, обуславливающей их низкую мембранопротекторную активность в модельной клеточной системе [351,352]. Этот цикл работ был выполнен совместно с Институтом биохимической физики РАН им. Н.М. Эмануэля и Институтом биологии Коми НЦ УрО РАН.

Совместные исследования с Учреждением Российской академии медицинских наук Научно-исследовательским институтом фармакологии Сибирского отделения РАМН позволили выявить из серии синтезированных терпенофенолов перспективные соединения для создания лекарственных препаратов [266-276].¹¹

Нарушения мозгового кровообращения представляют собой важную медицинскую и социально-экономическую проблему. В России ежегодно инсульты переносят более чем 450 тысяч человек, а острые нарушения мозгового кровообращения занимают второе место среди причин смертности населения и первое место среди причин первичной инвалидности. Одним из основных и универсальных механизмов повреждения клеток ткани мозга в условиях нарушения мозгового кровообращения является оксидантный стресс. Поэтому актуальным является применение в терапии нарушений мозгового кровообращения нейропротекторных средств, к которым относятся антиоксиданты и антигипоксанты.

В представленной работе проведено исследование антирадикальной, гемореологической и антиагрегантной активности 2-изоборнил-4-метилфенола **125a**, 2-метил-6-изоборнилфенола **107**, 2,6-диизоборнил-4-метилфенола **126a**, 2-(дibuтиламино)метил-4-метил-6-изоборнилфенола гидрохлорида **261**.

¹¹ Исследования проводились под руководством д.б.н. профессора Плотникова М.Б.



Антирадикальную активность терпенофенолов и их производных оценивали в сравнении с ионолом по взаимодействию со свободным стабильным радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ). По выраженности антирадикальной активности исследуемые терпенофенолы расположились в следующем порядке: 4-метил-2,6-диизоборнилфенол > 4-метил-2-изоборнилфенола > 2-метил-6-изоборнилфенол > 2-(дибутиламино)-метил-4-метил-6-изоборнилфенол гидрохлорид > 2-изоборнилфенол. При этом выраженность антирадикального эффекта 4-метил-2,6-диизоборнилфенола и 4-метил-2-изоборнилфенола значительно превышала активность ионола. Так, снижение значения оптической плотности под действием 4-метил-2,6-диизоборнилфенола, 4-метил-2-изоборнилфенола к 60 минуте в 3 и 1.8 раза превосходило аналогичный показатель ионола, а величина показателя $ET_{50\%}$ для этих соединений была на 23 и 21 минут меньше, чем у ионола (табл. 33).

Курсовое внутрижелудочное введение 4-метил-2,6-диизоборнилфенола при ишемии головного мозга сдерживало активацию процессов ПОЛ (табл. 34). Защитный антиоксидантный эффект 4-метил-2,6-диизоборнилфенола выразился в достоверном ограничении накопления в мозговой ткани первичных и вторичных продуктов ПОЛ: ДК и ТК в 1.4 раза, а ОШ в 1.3 раза по сравнению с контрольной группой. При этом содержание ДК и ТК, величина индекса окисления в гомогенате мозга крыс опытной группы значимо не отличалось от показателя ЛО животных, однако содержание вторичных продуктов ПОЛ было достоверно выше [268,269].

Исследованы гемореологические и антиагрегантные эффекты изоборнилфенолов [266,267]. Исходные значения вязкости крови животных контрольной группы при скоростях сдвига от 5 до 300 с^{-1} находились в диапазоне от 8.5 ± 0.2 до 4.4 ± 0.1 мПа·с. Инкубирование данных образцов крови в течение 60 мин при температуре 20.0 ± 0.4 °С приводило к значимому на (14-31%) повышению вязкости крови (табл. 35). Пентоксифиллин также вызывал достоверное по сравнению с контрольной группой понижение вязкости крови на низких скоростях сдвига на 6–14% до инкубации.

Таблица 33 – Динамика оптической плотности раствора ДФПГ (в %) под влиянием исследуемых изоборнилфенолов и их производных

Исследуемые соединения	5 мин	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	50 мин	60 мин
Ионол	81,9±2,6	71,4±2,4	58,3±1,7	48,9±1,0	42,5±0,6	37,0±0,5	33,0±0,8
4-метил-2-изоборнилфенол	74,1±1,2*	66,3±0,6	56,6±0,8	51,0±1,3	47,0±0,7*	43,8±1,4*	41,2±0,6*
2-Метил-6-изоборнилфенол	54,0±1,3*	41,7±0,4*	29,1±2,0*	24,4±0,9*	21,5±0,7*	19,7±0,9*	18,2±1,1*
4-Метил-2,6-диизоборнилфенол	48,7±1,7*	32,2±0,7*	19,0±1,1*	15,3±1,7*	12,9±1,8*	12,0±1,8*	11,1±1,8*
о-Изоборнилфенол	98,4±2,3*	97,7±1,6*	95,6±1,5*	94,3±0,8*	93,5±0,6*	92,8±1,1*	92,1±0,7*
2-(Дибутиламино)метил-4-метил-6-изоборнилфенол гидрохлорид	87,1±2,6	78,4±2,2	68,1±1,4*	61,2±1,3*	56,0±0,8*	53,9±1,9*	48,2±0,1*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с ионолом

Таблица 34 – Влияние курсового внутрижелудочного введения 4-метил-2,6-диизоборнилфенола в дозе 100 мг/кг на содержание диеновых конъюгатов (ДК, OD₂₃₂/мг липидов), триеновых конъюгатов (ТК, OD₂₇₀/мг липидов), оснований Шиффа (ОШ, отн.ед./мг липидов), индекса окисления липидов (ИО) и α -токоферола (α -ТФ, мкг/мг липидов) в мозговой ткани крыс Вистар с ишемией головного мозга

Группа животных	ДК	ТК	ОШ	ИО	α -ТФ
Ложнооперированные	0,055±0,005	0,022±0,002	0,0056±0,0004	0,137±0,006	47,63±3,17
Контроль	0,089±0,008*	0,037±0,004*	0,0097±0,0007*	0,158±0,007*	52,26±6,30
2,6-диизоборнил-4-метилфенол	0,065±0,003 ⁺	0,026±0,003 ⁺	0,0072±0,0003* ⁺	0,141±0,007	63,09±7,92

Примечание: * – при $p < 0,05$ по сравнению со значениями у ложнооперированных животных;

⁺ – при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 35 – Влияние однократного внутрижелудочного введения пентоксифиллина (400 мг/кг), 2-метил-6-изоборнилфенола (100 мг/кг), 4-метил-2,6-диизоборнилфенола (100 мг/кг) и 2-(дибутиламино)метил-4-метил-6-изоборнилфенола гидрохлорида (100 мг/кг) на вязкость крови (мПа·с) до **(1)** и через 1 ч после инкубации крови при температуре 20,0±0,4 °С **(2)**

Группы животных	5 с ⁻¹		10 с ⁻¹		50 с ⁻¹		100 с ⁻¹		300 с ⁻¹	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Контроль	8,5±0,2	11,1±1,1*	7,3±0,2	8,6±0,4*	5,2±0,1	6,6±0,4*	4,7±0,1	5,9±0,3*	4,4±0,1	5,0±0,1*
Пентоксифиллин	7,8±0,4 ⁺	8,5±0,4* ⁺	6,3±0,4 ⁺	7,2±0,3* ⁺	4,9±0,1	5,5±0,1* ⁺	4,6±0,1	5,0±0,1* ⁺	4,3±0,1	4,6±0,1* ⁺
2-Метил-6-изоборнилфенол	7,4±0,3 ⁺	9,3±0,5*	6,6±0,3	7,9±0,4*	4,9±0,2	5,6±0,2* ⁺	4,5±0,1	5,3±0,2*	4,4±0,1	4,9±0,2*
4-Метил-2,6-диизоборнилфенол	7,3±0,3 ⁺	8,3±0,3* ⁺	6,6±0,2 ⁺	7,4±0,3 ⁺	4,9±0,1	5,5±0,2* ⁺	4,6±0,2	5,1±0,1* ⁺	4,4±0,1	4,7±0,1
2-(Дибутиламино)метил-4-метил-6-изоборнилфенол гидрохлорид	7,2±0,3	8,3±0,4* ⁺	6,6±0,3	7,3±0,3 ⁺	4,9±0,2	5,4±0,2* ⁺	4,6±0,1	4,9±0,1 ⁺	4,4±0,1	4,7±0,1

Примечание. * – p<0,05 по сравнению с исходными значениями; ⁺ – p<0,05 по сравнению с контролем.

Наиболее выраженное влияние на вязкость крови из ряда исследуемых терпенофенолов оказали 2,6-диизоборнил-4-метилфенол **126a** и 2-(дибутиламино)метил-4-метил-6-изоборнилфенол гидрохлорид **261**. У крыс, получавших эти соединения, сразу после забора крови выявлено достоверное снижение вязкости крови на низких скоростях сдвига на 6–14% и 2–15% соответственно, а после инкубации значения вязкости крови в диапазоне скоростей сдвига от 5 до 100 с⁻¹ были ниже в обеих группах по сравнению с контролем на 6–25%.

Исходные значения агрегации эритроцитов между группами значимо не отличались (табл. 36). Инкубация крови крыс контрольной группы приводила к возрастанию агрегации эритроцитов на 35% ($p < 0,05$). Введение пентоксифиллина, 4-метил-2,6-диизоборнилфенола и 2-(дибутиламино)метил-4-метил-6-изоборнилфенола гидрохлорида предотвращало ускорение агрегации эритроцитов при инкубации, что выразилось в достоверном повышении полупериода агрегации эритроцитов по сравнению с контролем на 34%, 25% и 24% соответственно (табл. 36).

Таким образом, 4-метил-2,6-диизоборнилфенол и 2-(дибутиламино)метил-4-метил-6-изоборнилфенола гидрохлорид способны ограничивать развитие гипервязкости крови *in vitro*. Эффект соединений по выраженности сопоставим с эффектом пентоксифиллина.

Таблица 36 – Влияние однократного внутрижелудочного введения пентоксифиллина (400 мг/кг), 2-метил-6-изоборнилфенола (100 мг/кг), 4-метил-2,6-диизоборнилфенола (100 мг/кг) и 2-(дибутиламино)метил-4-метил-6-изоборнилфенол гидрохлорида (100 мг/кг) на полупериод агрегации эритроцитов (с) до **(1)** и через 1 ч после инкубации крови при 20,0±0,4 °C **(2)**

Группы животных	(1)	(2)
Контроль	18,6±1,0	12,1±1,4*
Пентоксифиллин	19,6±2,1	18,4±1,4 ⁺
2-Метил-6-изоборнилфенол	16,9±1,9	15,8±1,8
4-Метил-2,6-диизоборнилфенол	18,5±1,3	16,2±1,1 ⁺
2-(Дибутиламино)метил-4-метил-6-изоборнилфенол гидрохлорид	16,9±0,9	15,9±0,7 ⁺

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями;

⁺ – $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Соединение 4-метил-2,6-диизоборнилфенол выбрано, как наиболее активное, проявляющее антиоксидантную, гемореологическую, антиоксидантную, эндотелийпротекторную, церебропротекторную активность на моделях патологических состояний: неполной и тотальной ишемии головного мозга, сахарном диабете, преждевременном старении. Выраженность отдельных видов активности сопоставима или превосходит используемый в медицинской практике – пентоксифиллин. На сегодняшний день пентоксифиллин занимает лидирующее положение и внесен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств в РФ. Кроме того, впервые показано, что 2,6-диизоборнил-4-метилфенол обладает нейропротекторной активностью: повышает выживаемость после ишемии головного мозга и ускоряет восстановление неврологического статуса у животных, проявляет ретинопротекторные свойства [270-276].

Проведены доклинические исследования наиболее перспективной субстанции 2,6-диизоборнил-4-метилфенола – Диборнола: исследованы острая токсичность, хроническая токсичность; установлены иммунотоксичные и аллергизирующие свойства, определены возможные мутагенные свойства, исследована репродуктивная токсичность. Проведено исследование фармакокинетики и испытание препаративных форм субстратов на хранение.

В результате подготовлен инновационный проект по производству фармакологической субстанции Диборнол, способной конкурировать на мировом фармацевтическом рынке в качестве эффективного и доступного препарата для лечения социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Нарботаны опытные партии Диборнола и его производных для проведения доклинических и клинических исследований. Получены необходимые данные для проектирования опытно-промышленной установки.

Практика введения антиоксидантов в пищевые продукты получила широкое распространение. Наибольшее применение в качестве пищевых добавок нашли замещенные фенолы, обладающие рядом преимуществ с точки зрения пищевой технологии: высокой эффективностью антиокислительного действия в различных системах, относительно высокой термической стабильностью, низкой токсичностью и дешевизной [353]. Низкая токсичность синтезируемых нами соединений (в результате проведенных токсикологических исследований показано,

что терпенофенолы и их производные относятся к третьему, а Диборнол – к четвертому классу опасности в соответствии с ГОСТ 12.1007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности») позволяет нам предлагать терпенофенолы к использованию в качестве заменителей пищевого антиоксиданта Е321.

2.8.3 Исследование терпенофенолов в качестве технических антиоксидантов и стабилизаторов

Большая доля объема потребления синтетических антиоксидантов принадлежит производству полимерных материалов и резино-технических изделий. Исследования эффективности фенольных стабилизаторов в этих областях промышленности, в частности, в эластомерных композициях, представляют значительный практический интерес. В настоящее время диапазон применяемых антиоксидантов очень широк и включает в себя пространственно затрудненные фенолы, фосфиты и фосфониты, вторичные ароматические амины и тиоэфиры. Многочисленные структурные модификации каждого подкласса являются ключом к получению специфических свойств, имеющих решающее значение для конкретного материала.

Благодаря высокой эффективности антиокислительного действия при высокой термической стойкости, низкой токсичности и дешевизне синтетические замещенные фенолы занимают отдельную нишу среди различных по назначению и химической структуре антиоксидантов. Пространственно-затрудненные фенолы (ионол, фенозаны) – антиоксиданты первого поколения – широко применяются как ингибиторы термоокислительной деструкции полимеров, масел, жиров и ингибиторы окислительных процессов в биологических системах, находят применение, прежде всего, в материалах, контактирующих с человеком. Этот класс фенолов имеет ряд преимуществ: определенная химическая формула; постоянные физико-химические характеристики; повышенная растворимость в углеводородах и почти полная нерастворимость в воде, отсутствие вкуса и запаха, относительно низкая токсичность [1,2].

Анализ структуры практически идеальных ингибиторов показывает, что они уже реализованы в наиболее эффективных известных стабилизаторах. Антиокислительная активность последних, по данным кинетических исследований,

близка к теоретическому пределу, по крайней мере, в случае стабилизации полиолефинов [354,355]. Активность каждого антиоксиданта существенно зависит от среды и условий его использования. В разных экспериментальных системах выявляемые антиоксидантные свойства соединений различны, что зависит как от типа окислительных реакций, так и от условий их протекания. Антиоксидантов, обладающих абсолютным защитным действием в условиях развития окислительного стресса, не существует. Антиоксидантные или прооксидантные свойства соединений необходимо рассматривать во взаимосвязи со средой и характером развития радикальных окислительных реакций.

Анализируя направления исследований в области стабилизации свойств полимерных материалов, можно выделить две основные тенденции. Первая относится к области синтетических антиоксидантов – это получение новых более эффективных антиокислителей, но в отличие от разработок предыдущих лет, особое внимание в своих работах исследователи уделяют повышению экологической безопасности технологии их синтеза. Вторая тенденция – это поиск и исследование антиоксидантов природного происхождения, не уступающих по эффективности синтетическим аналогам. Преимуществом данного направления является доступность и возобновляемость сырьевых ресурсов.

Серия терпенофенолов изучена в качестве стабилизаторов полимерных материалов на основе высокомолекулярного слабополярного олигодиенуретан-эпоксидного олигомера ПДИ-ЗАК [356]⁹, синдиотактических полистиролов [357].

Изучена стабилизирующая эффективность некоторых терпенофенолов при деструкции ПВХ и выявлены возможности использования их в качестве химикатов добавок ПВХ-композиций [358,359]¹⁰. Введение 2,6-диизоборнил-4-метилфенола в жесткий ПВХ в условиях термоокислительной деструкции приводит к заметному снижению скорости дегидрохлорирования полимера. Показано, что 2,6-диизоборнил-4-метил-фенол и смесь его диастереомеров в условиях термоокислительного распада жесткого и пластифицированного ПВХ проявляют высокую стабилизирующую эффективность: при температурах деструкции свыше 150 °С по

⁹ Работа выполнена совместно с Институтом технической химии УрО РАН, под руководством д.т.н. профессора М.С. Федосеева.

¹⁰ Исследования проведены под руководством д.х.н., профессора Р.М. Ахметханова в Башкирском государственном университете.

стабилизирующей эффективности превосходят ионол и практически не уступают эффективности промышленного антиоксиданта – дифенилолпропана. В результате испытаний диастереоизомеров 2,6-диизоборнил-4-метилфенола в рецептуре кабельного пластика марки И 40-13А в качестве антиоксиданта взамен дифенилолпропана показана возможность получения кабельного пластика по всем физико-химическим показателям соответствующая ГОСТ 5960-72 с изм. 1-9 (см. Приложение).

Изучен процесс накопления гидропероксидов при автоокислении пластификатора – диоктилфталата в атмосфере кислорода в присутствии 2,6-диизоборнил-4-метилфенола и 2-изоборнил-6-метил-4-диметиламинометилфенола. Введение указанных терпенофенолов в диоктилфталат резко ингибирует процесс накопления гидропероксидов. Таким образом, основная роль терпенофенолов при стабилизации ПВХ-пластиков заключается в резком замедлении процесса накопления гидропероксидов при автоокислении сложных эфиров [359].

Проведена оценка эффективности терпенофенолов в качестве стабилизаторов эластомеров на базе Волгоградского государственного технического университета в сравнении широко применяемыми в настоящее время в резиновой промышленности противостарителями аминного типа: Диафеном ФП (N'-фенил-N'-изопропил-п-фенилендиамин) и Нафтамом 2 (фенил-β-нафтиламин), и противостарителем фенольного типа 2,6-диизопропил-4-метилфенол (Ионол или Бисалкофен БП) [360-362]. Необходимость замены Нафтама 2 связана с его канцерогенностью, а Диафена ФП и его импортных аналогов – с тем, что в процессе эксплуатации изделия они улетучиваются. Кроме того, производство Диафена ФП на ОАО «Азот» (г. Кемерово) закрыто. Сравнение стабилизирующего действия ТФ исследовали в сравнении с ионолом в составе синтетического изопренового каучука СКИ-3. Как известно, в промышленности ионол применяют в качестве противостарителя синтетических каучуков и вводят его как на стадии получения их, так и в состав резиновых смесей.

Испытания образцов в условиях ускоренного старения показали, что показатели вязкости всех образцов снизились по сравнению с образцами до старения и находятся на уровне с ионолом. Показатель перепада вязкости свидетельствует об эффективности исследуемых стабилизаторов – уменьшение

этого показателя соответствует увеличению антиокислительной стабильности каучука (табл. 37).

Таблица 37 – Влияние типа антиоксиданта на изменение реологических свойств СКИ-3 при ускоренном старении (140 °С, 90 мин)

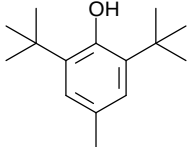
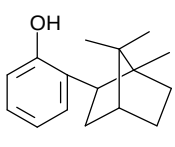
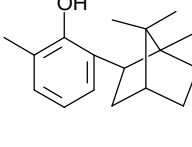
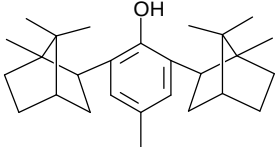
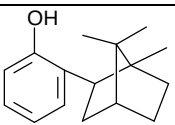
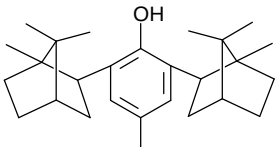
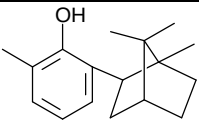
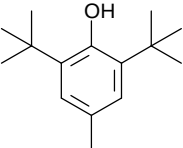
Показатель	Противостарители			
				
Вязкость, ед. Муни (ML(1+4) 100 °С до старения	42.2	27.9	43.3	42.8
	после старения	34.4	20.9	33.7
Перепад вязкости, J	8.8	2.5	6.6	6.8

Таблица 38 – Влияние антиоксидантов на температуры начала окисления и максимальной скорости окисления каучука СКИ-3

Антиоксидант	Температура начала распада, °С	Температура максимальной скорости распада, °С
Контроль	240	331
	289	348
	287	368
	291	331
	265	345

Температура распада образцов каучука, содержащих ТФ, смещается в область более высоких температур. В присутствии 2-изоборнилкрезола температура начала распада образцов на 30 °С выше, чем в присутствии ионола (табл. 38).

Анализ изменения физико-механических свойств после старения показывает, что все исследуемые соединения проявляют свойства противостарителей. Наименьшей потерей прочности при разрыве обладает 2-изоборнил-4-метилфенол **125a**, значение которой на 30% больше применяемого в промышленности Нафтама 2; он также обладает лучшими показателями изменения относительного удлинения (на 60% меньше по сравнению с упомянутым выше Нафтамом 2). Таким образом, фенол **125a** в данной серии испытаний показал лучшие физико-механические свойства, что говорит о его достаточно высокой антиокислительной активности.

Кроме того, разработана резиновая смесь на основе бутадиен-метилстирольного каучука, которая обеспечивает вулканизатам высокую стойкость к старению и обладает высокой конфекционной клейкостью. В качестве противостарителя и модификатора, повышающего клейкость резиновых смесей, использовали 2-(диметиламинометил)-4-метил-6-изоборнилфенол.

Совместно с Ангарским заводом полимеров проведены исследования одно- и двухатомных изоборнилфенолов как ряда фенольных пространственно затрудненных соединений в качестве ингибиторов полимеризации при переработке жидких продуктов пиролиза – пироконденсатов – в сравнении с ионолом и 4-*трет*-бутилпирокатехином соответственно [363-366]. Показано, что предлагаемые ингибиторы проявляют высокие ингибирующие свойства при высокотемпературной – 130 °С – переработке пироконденсатов, причем ингибирующая активность их превышает аналогичные показатели прототипов.

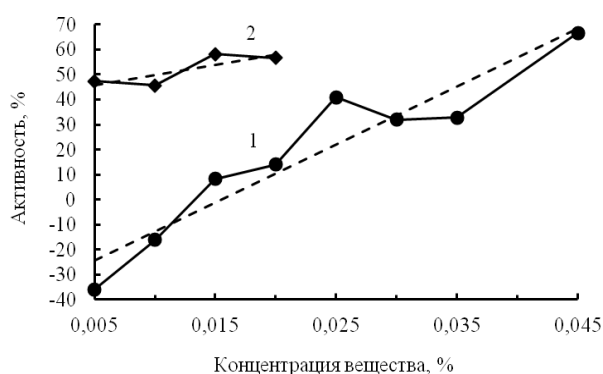


Рисунок 10. Сравнительный график зависимости ингибирующей активности ионола (1) и 2,6-диизоборнил-4-метилфенола (2) от концентрации на кубовом продукте колонны поз. К-20 производства ЭП-300.

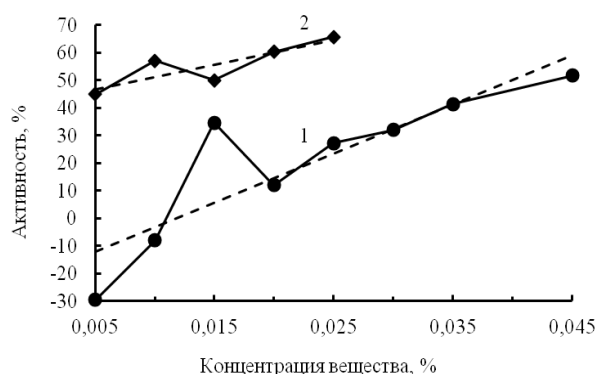


Рисунок 11. Сравнительный график зависимости ингибирующей активности ионола (1) и 2,6-диизоборнил-4-метилфенола (2) от концентрации на кубовом продукте колонны поз. К-27 производства ЭП-300.

Из рисунков 10 и 11 видно, что линии тренда кривых концентрационной зависимости ингибирующей активности ионола (1) и 2,6-диизоборнил-4-метилфенола (2) на пироконденсатах К-20 имеют линейный характер и возможно пересечение их для обоих ингибиторов в области экономически нецелесообразных высоких расходов (>0.05 масс.%). Столь очевидные преимущества (2) над ионолом (1) показали, что нами получен новый перспективный для нефтехимической промышленности ингибитор термополимеризации – пространственно затрудненный фенол с объемными изоборнильными заместителями [363,365,366]¹¹.

Монозамещение фенола объемным изоборнильным заместителем в *орто*-положении по отношению к гидроксильной группе не обеспечивает эффективного экранирования реакционного центра, что и приводит в результате к неудовлетворительной ингибирующей активности синтезированного фенола 99, которая в лучшем случае достигает 25%. 2-Изоборнил-4-метилфенол 125a проявил еще более низкую ингибирующую активность. Полученные на пироконденсатах результаты оказались адекватны данным по определению антирадикальной активности одноатомных изоборнилфенолов по реакции с ДФПГ.

В процессах ингибирования нежелательной термополимеризации при переработке пироконденсатов достаточно хорошо зарекомендовали себя производные двухатомных фенолов – пирокатехина и гидрохинона [367,368]. Орцинол – производное резорцина – проявил просто уникальные ингибирующие свойства при сверхмалых расходах [369,370]. Одним из известных ингибиторов ряда пространственно-затрудненных фенолов, успешно испытанных в пиролизных производствах и для стабилизации стирола и других виниловых мономеров является 4-*трет*-бутилпирокатехин [371]. Исходя из этого, представляло интерес выяснить, как проявляют себя терпеновые производные резорцина и пирокатехина.

Ингибирующая активность синтезированного нами 4,6-диизоборнил-1,3-дигидроксибензола 145 в целом остается на низком уровне (рис. 12) и едва превышает 10%. В представленной работе также испытан в качестве ингибитора термополимеризации 3-изоборнил-1,2-дигидроксибензол 135a при сравнении с 4-*трет*-бутилпирокатехином (рис. 13).

¹¹ Работа выполнена под руководством д.х.н., профессора А.Ф. Гоготова.

Как свидетельствует рисунок 13, линии тренда кривых концентрационной зависимости ингибирующей активности реагентов на пироконденсате К-27 имеют логарифмический характер. Уже при минимальном расходе – 0,01% масс. степень ингибирования фенолом **135a** составляет более 76%, что значительно выше эффекта, проявляемого 4-*трет*-бутил-1,2-дигидроксибензолом, эффективность которого при минимальных расходах в сравнении с новым ингибитором значительно ниже (~65%), и во всем интервале концентраций не превышает эффективности соединения **135a** [364-366].

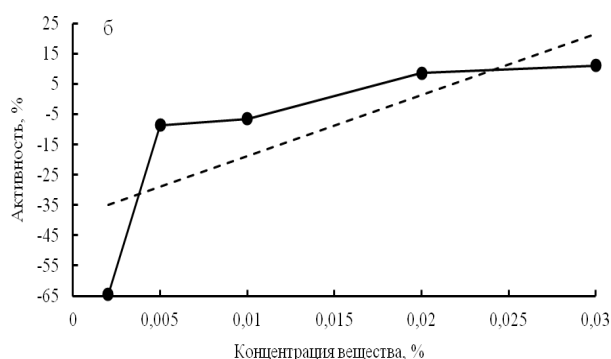


Рисунок 12. Ингибирующая активность 4,6-диизоборнил-1,3-дигидроксибензола **145** в области средних и высоких концентраций.

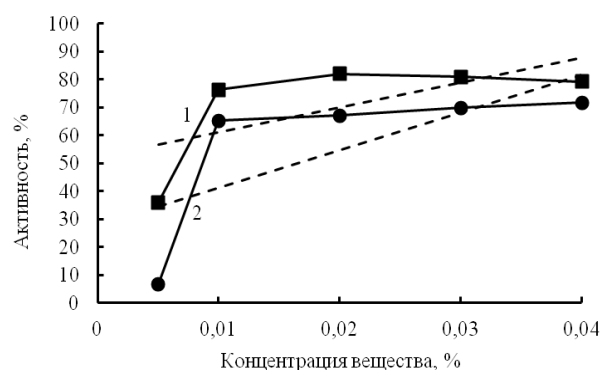


Рисунок 13. Сравнительный график зависимости ингибирующей активности *трет*-бутилпирокатехина (1) и 3-изоборнилпирокатехина **135a** (2) от концентрации на кубовом продукте колонны поз. К-27 производства ЭП-300.

Таким образом, полученные нами терпенофенолы являются эффективными антиоксидантами и стабилизаторами технического назначения, новыми фармакологическими субстанциями и представляют несомненный практический интерес.

3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C полученных веществ записывали на спектрометрах Bruker AMX-400, Bruker DRX-400, Bruker AM-300 и Bruker Avance II 300 на частотах 400 МГц, 300 МГц для спектров ЯМР ^1H и 100 МГц, 75 МГц для спектров ЯМР ^{13}C в дейтерохлороформе при комнатной температуре. В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы хлороформа (δ_{H} 7.26 м.д., δ_{C} 77.00 м.д.) Отнесение сигналов выполняли с использованием спектров ЯМР ^{13}C , записанных в режиме JMOD, а также в ряде случаев с привлечением методов двумерной спектроскопии ЯМР (эксперименты COSY и HETCORR). ИК спектры записывали на спектрофотометре Specord M-80, а также ИК-Фурье спектрометрах Shimadzu IR Prestige 21 и MIR-8000, для твердых веществ в таблетках с KBr, для жидких – в тонком слое. Масс-спектры получены на спектрометре Kratos MS-890. Хромато-масс спектральные исследования проводили на приборе Thermo Finnigan MAT 95 XP.

Рентгеноструктурные исследования проводили на дифрактометрах Enraf-Nonius CAD4 и Siemens P3/PC. Результаты проведения рентгеноструктурного анализа (РСА) приведены для каждого отдельного случая дополнительно.

Температуры плавления определяли на столике Кофлера. Для измерения величин удельного вращения (+22 °C) использовали автоматический цифровой поляриметр P3002RS фирмы Kruss Optronic.

Контроль чистоты исходных терпенофенолов и анализ летучих продуктов реакций осуществляли методом ГЖХ на хроматографе Shimadzu GC-2010AF с использованием капиллярной колонки SLBTM-5ms (Supelco, 60м×0.25мм×0.5мкм, фаза: поли{5% дифенил/95% диметилсилоксан}, температурный режим 135-255 °C и 85-250 °C, нагрев 6 °C в минуту); колонки HP-1 (60м×0.25мм×0.25мкм, температурный режим 100-240 °C, нагрев 6 °C в минуту). Во всех случаях анализ проводился с использованием пламенно-ионизационного детектора (газ-носитель – гелий). ГЖХ на хроматографе «Кристалл 2000» выполняли с использованием капиллярной колонки PEG20 (30×0,3, температурный режим 100-240 °C, нагрев

6°/мин) и FFAP (25x0.22, температурный режим 70-230 °C, через 6 °C в минуту). Детектор – пламенно-ионизационный, газ-носитель – аргон.

Для энантимерно обогащенных терпенофенолов энантимерную чистоту определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на приборе Agilent 1100 (UV detector, λ 219 nm, 254 nm, 20 °C), условия: колонка с хиральной стационарной фазой Chiralcel OD-H, гексан-ИПС, 99/1, 1 мл/мин.

Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинках Sorbfil и Silufol. Для обнаружения веществ пластины обрабатывали раствором KMnO_4 (15 г KMnO_4 , 300 мл H_2O , 0.5 мл конц. H_2SO_4) или раствором ванилина (1 г ванилина + 5 мл конц. H_2SO_4 + 100 мл 95%-ного EtOH) с последующим нагреванием до 100-150°C.

Разделение продуктов реакций проводили с помощью колоночной хроматографии (наполнение «мокрым» способом) на силикагеле производства Alfa Aesar 70/230 μ и на силикагеле марки L 100/200 μ фирмы La Chema и окиси алюминия (нейтральная, II степень по Брокману).

Петролейный эфир использовали с температурой кипения фракции 65–70 °C.

В синтезах применяли следующие коммерческие реактивы без дополнительной очистки: фенол и нафтолы производства Alfa Aesar, *o*-крезол, резорцин марки «х.ч.», триэтиламин (Sigma-Aldrich), 4-бромбензоил хлорид и DMAP (Alfa Aesar), нафтолы (Alfa Aesar). Пара-крезол перед использованием перегоняли.

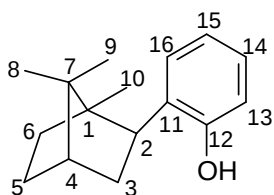
В качестве алкилирующего агента использовали (+)- α -пинен производства фирмы Alfa Aesar (99%) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +44$ (без растворителя), (1S)-(-)- β -пинен производства фирмы Alfa Aesar (99%) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21$ (без растворителя), ментол $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -50$ (с 0.82; этанол), борнеол $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -39$ (с 0.9; этанол), изоборнеол, гераниол, нерол (Alfa Aesar), гептенол. Исходный камфен (рацемат) по данным ГЖХ не содержит других веществ, кроме 5% трициклена.

В качестве катализатора использовали фенолят алюминия $(\text{PhO})_3\text{Al}$, который синтезировали *in situ*, нафтолят алюминия $(2\text{-NaphthylO})_3\text{Al}$, смешанный катализатор $(\text{PhO})_{1.5}(2\text{-NaphthylO})_{1.5}\text{Al}$ синтезировали по методике, аналогичной [50], AlCl_3 (Alfa Aesar), $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ (Alfa Aesar), Фибан К-1, предоставленный учеными Института физико-органической химии НАН Беларуси и монтмориллонит KSF фирмы Acros Organics, цеолит Ц-10.

3.1 Алкилирование фенола камфеном

Фенол **1** (5.6 г, 59.5 ммоль) нагревали до 160 °С и добавляли небольшими порциями алюминиевую стружку (0.06 г, 2.2 ммоль). После полного растворения алюминия в феноле раствор охлаждали до 40 °С, после чего добавляли 7.2 г (52.8 ммоль) камфена **30**. Реакцию проводили, поддерживая температуру 160-170 °С, до полной конверсии по камфену (контроль по ГЖХ). По окончании реакции реакционную смесь охлаждали, разбавляли Et₂O, добавляли разбавленную HCl для разложения катализатора, затем промывали водой до нейтральной реакции. Органический экстракт высушивали над безводным Na₂SO₄ и упаривали растворитель при пониженном давлении. Реакционную смесь делили колоночной хроматографией на Al₂O₃, в качестве элюента использовали смесь C₆H₁₄:Et₂O с возрастающим количеством последнего. Таким образом выделили эфирную фракцию, диизоборнилфенол, фракцию *орто*-фенолов и *пара*-изоборнилфенол. Состав продуктов алкилирования представлен в таблице 1.

2-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)фенол **99**. Выход 70-80 %.



Бесцветные кристаллы, т.пл. 100 °С. Найдено (%): С, 84.09; Н, 9.31. C₁₆H₂₂O. Вычислено (%): С, 83.43; Н, 9.63. ИК (см⁻¹, KBr): 3560 узкая полоса (ν_{OH}), 3476 шир.с. (ν_{OH}, межмолек. вод. связь), 1152 ср. (ν_{C-O}), 1604, 1588 и 1458 (ν бензольного

кольца), 754 с. и 828 сл. (δ_{C-H}, *орто*-замещение бенз. кольца), 1332 и 1192 ср. (δ *гем*-диметильной группы) [373]. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.85 с (3H, CH₃-10¹²²), 0.90 с (3H, CH₃-8), 0.96 с (3H, CH₃-9), 1.36-1.45 м (1H, H_α-6), 1.47-1.55 д.д. (1H, H_β-6, *J* 6.4 Гц, *J* 9.0 Гц), 1.63-1.72 м (2H, H-3), 1.74-1.97 м (2H, H-5), 2.23-2.32 м (1H, H-4), 3.18 т (1H, H-2, *J* 8.9 Гц), 4.80 с (1H, OH), 6.78-6.81 д.д. (1H, H-13, *J* 1.3 Гц, *J* 6.6 Гц), 6.92-6.98 т.д. (1H, H-15, *J* 1.2 Гц, *J* 6.4 Гц), 7.08-7.14 т.д. (1H, H-14, *J* 1.5 Гц, *J* 6.0 Гц), 7.37 уш.д. (1H, H-16, *J* 7.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.38 (C-10), 20.34 (C-9), 21.49 (C-8), 27.57 (C-5), 33.95 (C-3), 39.99 (C-6), 45.44 (C-2), 45.65 (C-4), 48.04 (C-7), 49.80 (C-1), 114.99 (C-16), 120.24 (C-14), 126.47 (C-15), 128.13 (C-13), 129.54 (C-11), 154.62 (C-12).

¹² Нумерация атомов углерода приведена для удобства чтения спектров ЯМР.

Рентгеноструктурное исследование орто-изоборнилфенола 99

Кристаллы $C_{16}H_{21.5}O_1$ при 293(2)К моноклинные, $a=23.89(1)\text{\AA}$, $b=10.142(2)\text{\AA}$, $c=23.874(6)\text{\AA}$, $\beta=113.48(3)^\circ$, $V=5305(3)\text{\AA}^3$, размер кристалла $0.5\times 0.3\times 0.2$ мм, пространственная группа C2/c, $Z=16$, $d_{\text{выч}}=1.151$ г/см³, $F(000)=2008$, $\mu=0.069$ мм⁻¹.

Интенсивности 5059 отражений (4689 независимых, $R_{\text{int}}=0.067$) измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Siemens P3/PC (β -фильтр, MoK_α излучение, $\theta/2\theta$ сканирование, $2\theta_{\text{макс}}=50^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом с использованием комплекса программ SHELXTL PLUS [374]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели «наездника» с фиксированным $U_{\text{изо}}=nU_{\text{eq}}$ неводородного атома, связанного с данным атомом водорода ($n=1.5$ для атомов водорода метильных групп, $n=1.2$ для остальных H-атомов), за исключением атома водорода гидроксильной группы, который уточнялся изотропно. Уточнение по F^2 в анизотропном приближении (311 параметров) для неводородных атомов полноматричным МНК по 4635 отражениям проведено до $R1=0.035$ (для 1293 отражений с $F>4\sigma(F)$), $wR2=0.066$, $S=0.75$.

В симметрически независимой части элементарной ячейки кристалла **1** обнаружены две молекулы (А и Б). Шестичленный цикл C(1)...C(6) находится в конформации ванна. Фенильный заместитель при атоме C(2) в молекуле находится в аксиальном положении.

Пятичленные циклы имеют конформацию конверт. Метильная группа при атоме C(1) имеет экваториальную ориентацию (торсионный угол C(8)-C(1)-C(6)-C(5) равен $164.7(2)^\circ$ (А), $164.1(2)^\circ$ (Б).

Метильная группа C(9)H₃ находится в экваториальном положении (торсионный угол C(6)-C(1)-C(7)-C(9) $176.5(2)^\circ$ (А), $176.4(2)^\circ$ (Б)), а группа C(10)H₃ – в аксиальном положении (торсионный угол C(6)-C(1)-C(7)-C(10) $60.4(2)^\circ$ (А), $60.2(2)^\circ$ (Б)).

В кристалле молекулы образуют centrosymmetric димеры за счет межмолекулярной водородной связи: H(1)...O(1)ⁱ (-x, -y, -z) $2.38(3)$, O(1)-O(1)ⁱ $2.927(4)$ Å, угол O(1)-H(1)...O(1)ⁱ $119(3)^\circ$, O(1)... H(1) $0.91(4)$ Å. Интересно, что в

этом димере возникает укороченный внутримолекулярный контакт Н(1)...Н(1)ⁱ 2.10(7) (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.32) [375].

Таблица 39 – Длины связи (Å) в соединении **99**

O(1)-C(11)	1.389(3)	O(1')-C(11')	1.390(2)
C(1)-C(8)	1.518(3)	C(1')-C(8')	1.516(3)
C(1)-C(6)	1.530(3)	C(1')-C(6')	1.540(3)
C(1)-C(7)	1.546 (3)	C(1')-C(7)	1.547(3)
C(1)-C(2)	1.605(3)	C(1')-C(2')	1.588(3)
C(2)-C(12)	1.515(3)	C(2')-C(12')	1.516(3)
C(2)-C(3)	1.550(3)	C(2')-C(3')	1.553(3)
C(3)-C(4)	1.528(3)	C(3')-C(4')	1.523(3)
C(4)-C(5)	1.541(3)	C(4')-C(7)	1.530(3)
C(4)-C(7)	1.541(3)	C(4')-C(5')	1.533(3)
C(5)-C(6)	1.536(3)	C(5')-C(6')	1.538(3)
C(7)-C(9)	1.535(3)	C(7)-C(10')	1.534(3)
C(7)-C(10)	1.543(3)	C(7)-C(9')	1.539(3)
C(11)-C(16)	1.385(3)	C(11')-C(16')	1.390(3)
C(11)-C(12)	1.395(3)	C(11')-C(12')	1.397(3)
C(12)-C(13)	1.400(3)	C(12')-C(13')	1.388(3)
C(13)-C(14)	1.397(3)	C(13')-C(14')	1.388(3)
C(14)-C(15)	1.370(3)	C(14')-C(15')	1.377(3)
C(15)-C(16)	1.373(3)	C(15')-C(16')	1.367(3)

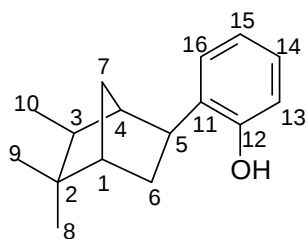
Таблица 40 – Валентные углы (град.) в соединении **99**

C(8) C(1) C(6)	114.6(2)	C(8')C(1') C(6')	114.0(2)
C(8) C(1) C(7)	116.4(2)	C(8') C(1') C(7)	116.3(2)
C(6) C(1) C(7)	100.4(2)	C(6') C(1') C(7)	100.3(2)
C(8) C(1) C(2)	116.4(2)	C(8')C(1') C(2')	116.6(2)
C(6) C(1) C(2)	103.2(2)	C(6')C(1') C(2')	103.4(2)
C(7) C(1) C(2)	103.7(2)	C(7) C(1') C(2')	104.0(2)
C(12) C(2) C(3)	117.8(2)	C(12')C(2')C(3')	117.7(2)
C(12) C(2) C(1)	118.5(2)	C(12')C(2')C(1')	119.4(2)
C(3) C(2) C(1)	102.3(2)	C(3')C(2')C(1')	102.3(2)
C(4)C(3)C(2)	102.9(2)	C(4')C(3') C(2')	102.7(2)
C(3)C(4)C(5)	108.1(2)	C(3')C(4')C(7)	103.0(2)
C(3) C(4) C(7)	102.7(2)	C(3')C(4')C(5')	108.0(2)
C(5)C(4) C(7)	102.8(2)	C(7) C(4') C(5')	102.8(2)
C(6)C(5)C(4)	102.5(2)	C(4') C(5') C(6')	103.0(2)
C(1) C(6) C(5)	104.3(2)	C(5')C(6') C(1')	103.4(2)
C(9)C(7)C(4)	115.3(2)	C(4')C(7)C(10')	112.8(2)
C(9) C(7)C(10)	106.3(2)	C(4') C(7)C(9')	114.9(2)
C(4) C(7) C(10)	112.7(2)	C(10')C(7)C(9')	106.2(2)

C(9) C(7) C(1)	114.7(2)	C(4')C(7) C(1')	93.5(2)
C(4)C(7)C(1)	93.5(2)	C(10')C(7)C(1')	114.9(2)
C(10)C(7)C(1)	114.4(2)	C(9')C(7)C(1')	114.6(2)
C(16)C(11)O(1)	118.6(2)	O(1')C(11')C(16')	118.5(2)
O(1)C(11)C(12)	118.9(2)	O(1')C(11')C(12')	119.8(2)
C(11)C(12)C(2)	119.5(2)	C(13')C(12')C(2')	125.3(2)
C(13)C(12)C(2)	124.9(2)	C(11')C(12')C(2')	118.8(2)

1,7,7-Триметил-2-экзо-феноксипицикло[2.2.1]гептан 93, маслянистая жидкость, $n_D^{20}=1.5255$. ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 1604, 1592, 1458 (C=C); 754, 692 (=C-H); 1248 (=C-O-C); 1084 (O-C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.32 с (3H, CH_3 -10), 1.19 и 1.41 оба с (по 3H, CH_3 -8, CH_3 -9), 1.46-1.61 м (2H, H-5, H-6), 1.87-1.94 м (1H, H-6), 2.06 м (2H, H-5, H-4), 2.12-2.2 м (2H, H-3), 4.32 к (1H, H-2, J 3.7 Гц, J 3.3 Гц), 7.13-7.20 м (3H, Ar), 7.50-7.55 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.93 (C-10), 20.26 (C-9), 20.45 (C-8), 27.50 (C-5), 34.32 (C-6), 39.61 (C-3), 45.38 (C-4), 47.09 (C-7), 49.23 (C-1), 84.39 (C-2), 115.46 (C-13,15), 120.08 (C-14), 129.38 (C-12,16), 158.00 (C-11).

4-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-экзо-2-ил)фенол 101, бесцветные кристаллы, т.пл. 150 °С (из горячего гептана). Найдено (%): С, 83.60; Н, 9.10. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}$. Вычислено (%): С, 83.43; Н, 9.63; О, 6.95. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3276 (ОН), 1620 и 1604 (C=C), 824 (=C-H), 1244 (=C-O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.75 с (3H, CH_3 -10), 0.81 с (3H, CH_3 -8), 0.84 с (3H, CH_3 -9), 1.25-1.39 м (2H, H-6), 1.59-1.69 м (2H, H-3), 1.74-1.87 м (2H, H-5), 2.25 д.д.д.д (1H, H-4, J 3.5 Гц, J 4.0 Гц, J 4.5 Гц), 2.85 т (1H, H-2, J 9.0 Гц), 4.75 с (1H, ОН), 6.74-6.77 д.т (2H, H-12, H-16, J 3.0 Гц, J 2.0 Гц, J 6.8 Гц), 7.14, 7.16 оба с (по 1H, H-13, H-15). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.66 (C-10), 20.11 (C-9), 21.44 (C-8), 27.64 (C-5), 33.68 (C-3), 40.53 (C-6), 45.68 (C-2), 47.84 (C-7), 49.46 (C-1), 51.73 (C-4), 114.39 (C-13,15), 130.36 (C-12,16), 135.59 (C-11), 153.15 (C-14).



2-(2,2,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-экзо-5-ил)фенол 100, бесцветные кристаллы, т.пл. 70 °С (из горячего гексана). Найдено (%): С, 83.80; Н, 9.35. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}$. Вычислено (%): С, 83.43; Н, 9.63. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3345 (ОН), 1609 и 1591 (C=C), 750 (=C-H), 1208 (=C-O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.02 с (3H, CH_3 -8), 1.04 д (3H, CH_3 -10, J 2.6 Гц), 1.17 с (3H, CH_3 -9), 1.37-1.45 м (3H, H-1, H-6, H-7), 1.76-1.84

м (2H, H-7, H-4), 2.02 с (1H, H-3), 2.26-2.34 м (1H, H-6), 2,90 т (1H, H-5, J 7.4 Гц), 4.83 с (1H, OH), 6.79 д (1H, H-13, J 6.5 Гц), 6.91 т (1H, H-14, J 3.7 Гц), 7.16 т (1H, H-15, J 6.0 Гц), 7.29 д (1H, H-16, J 8.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.23 (C-8), 24.77 (C-10), 27.67 (C-9), 32.52 (C-6), 33.47 (C-7), 39.63 (C-2), 40.61 (C-5), 48.82 (C-1), 49.82 (C-4), 50.75 (C-3), 115.13 (C-13), 120.44 (C-14), 125.79 (C-15), 126.48 (C-16), 133.02 (C-11), 153.31 (C-12).

Алкилирование фенола избытком камфена (1:2)

Реакцию и обработку реакционной смеси проводили по методике, представленной выше. Реакционную смесь дополнительно делили колоночной хроматографией на силикагеле (100/200 μ), элюэнт гексан, смесь гексанидиэтиловый эфир. При этом получили следующие фракции: эфирную (4%), моноалкилфенола (41%) и дизамещенного фенола (52%). Из фракции дизамещенного фенола водноспиртовым раствором выделили смесь диастереомеров **253**.

2,6-(1S,2R,4R,1'R,2'S,4'S)-Ди-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)фенол мезо-253 – мезо-форма, порошок желтого цвета т. пл. 187-190 °С. ИК (cm^{-1} , KBr): две узкие полосы экранированной OH-группы при 3620 и 3592 (ν_{OH}), 1188 ($\nu_{\text{C-O}}$), 1600 (ν аромат. кольца), 748 и 760, 824 и 792 (δ_{CH} орто-замещенного бензольного кольца). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.85 с (6H, CH_3 -10, CH_3 -10'), 0.88 с и 0.94 с (по 6H, CH_3 -8, CH_3 -8', CH_3 -9, CH_3 -9'), 1.37-1.51 м, 1.59-1.75 м, 1.89-1.93 м (по 4H, 1H-3, 1H-3', 1H-5, 1H-5', CH_2 -6, CH_2 -6', 1H-4, 1H-4', 1H-5, 1H-5'), 2.20-2.33 д.д.д.д. (2H, 1H-3, 1H-3', 3.6 и 5.0), 3.04 т (2H, 1H-2, 1H-2', 8.7), 4.87 с (OH), 6.91 дд (H-15, 7.7), 7.19 с и 7.21 с (2H, H-14, H-16). Масс-спектр, m/z : M^+ 366, $(M-\text{C}_9\text{H}_{17})^+ 241$, $(M-\text{C}_9\text{H}_{17}^+ - \text{C}_7\text{H}_{11})^+ 146$, $(\text{C}_6\text{H}_5\text{OH})^+ 94$ [376]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.50 (C-10), 12.44 (C-10'), 20.18 (C-9), 20.27 (C-9'), 21.43 (C-8, C-8'), 45.46 (C-2), 27.58 (C-5, C-5'), 33.99 (C-3), 34.43 (C-3'), 40.02 (C-6), 40.14 (C-6'), 45.51 (C-2'), 46.10 (C-4), 45.69 (C-4'), 48.14 (C-7, C-7'), 49.59 (C-1), 49.91 (C-1'), 128.47 (C-11), 154.09 и 153.80 (C-12), 128.47 (C-13), 119.06 и 118.80 (C-14), 125.33 (C-15).

2,6-Ди{(1S,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}фенол и 2,6-ди{(1R,2S,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}фенол рац-253 – рацемическая форма, светло-желтый порошок, т. пл. 209-212 °С. ИК (cm^{-1} , KBr):

3593 узкая полоса (ν_{OH}), 2949 (ν_{CH_3} , CH_2), 1593 (бенз. кольцо), 1182 ($\nu_{\text{C-O}}$), 764 ($\delta_{\text{сн орто-замещенного бензольного кольца}}$). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.79 с (6H, CH_3 -10, CH_3 -10'), 0.90 с и 0.93 с (оба по 6H, CH_3 -8, CH_3 -9, CH_3 -8', CH_3 -9'), 1.41-1.51 м и 1.58-1.74 м (8H, 1H-3, 1H-3', 1H-5, 1H-5', CH_2 -6, CH_2 -6'), 1.91-1.97 м (4H, 1H-4, 1H-4', 1H-5, 1H-5'), 2.25-2.33 м (2H, 1H-3, 1H-3'), 3.11 уш.т (2H, 1H-2, 1H-2'), 4.82 (1H, OH), 6.88 дд (1H-15, 3.1 и 4.7), 7.19 с и 7.21 с (2H, H-14, H-16). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.50 (C-10, C-10'), 20.19 (C-8, C-8'), 21.43 (C-9, C-9'), 27.57 (C-5, C-5'), 33.99 (C-3, C-3'), 40.03 (C-6, C-6'), 45.46 (C-2, C-2'), 46.09 (C-4, C-4'), 48.15 (C-7, C-7'), 49.91 (C-1, C-1'), 128.50 (C-11), 154.09 (C-12), 128.50 (C-13), 119.06 (C-14), 125.35 (C-15).

Таблица 41 – Длины связей Å для соединения **253**

O(1)-C(1)	1.384(3)	C(19)-H(19A)	0.95(4)
O(1)-H(1)	0.95(4)	C(19)-H(19B)	1.00(3)
C(1)-C(6)	1.394(3)	C(19)-H(19C)	1.02(3)
C(1)-C(2)	1.398(3)	C(20)-H(20A)	0.97(3)
C(2)-C(3)	1.394(3)	C(20)-H(20B)	1.03(3)
C(2)-C(11)	1.510(3)	C(20)-H(20C)	1.03(3)
C(3)-C(4)	1.370(4)	C(21)-C(26)	1.548(3)
C(3)-H(3A)	0.98(2)	C(21)-C(22)	1.592(3)
C(4)-C(5)	1.375(3)	C(21)-H(21A)	1.00(2)
C(4)-H(4A)	1.12(3)	C(22)-C(30)	1.516(3)
C(5)-C(6)	1.391(3)	C(22)-C(23)	1.537(3)
C(5)-H(5A)	0.94(2)	C(22)-C(27)	1.552(3)
C(6)-C(21)	1.507(3)	C(23)-C(24)	1.546(4)
C(11)-C(16)	1.553(4)	C(23)-H(23A)	1.04(3)
C(11)-C(12)	1.577(3)	C(23)-H(23B)	1.00(2)
C(11)-H(11A)	0.98(2)	C(24)-C(25)	1.531(4)
C(12)-C(20)	1.513(4)	C(24)-H(24A)	0.97(3)
C(12)-C(13)	1.532(4)	C(24)-H(24B)	1.02(3)
C(12)-C(17)	1.558(3)	C(25)-C(26)	1.509(4)
C(13)-C(14)	1.557(4)	C(25)-C(27)	1.534(3)
C(13)-H(13A)	1.01(3)	C(25)-H(25A)	0.96(2)
C(13)-H(13B)	1.02(3)	C(26)-H(26A)	1.01(3)
C(14)-C(15)	1.516(5)	C(26)-H(26B)	1.05(3)
C(14)-H(14A)	0.97(4)	C(27)-C(29)	1.526(4)
C(14)-H(14B)	1.01(3)	C(27)-C(28)	1.543(4)
C(15)-C(16)	1.516(4)	C(28)-H(28A)	1.02(3)
C(15)-C(17)	1.521(4)	C(28)-H(28B)	0.99(3)
C(15)-H(15A)	0.97(3)	C(28)-H(28C)	0.98(3)
C(16)-H(16A)	0.98(3)	C(29)-H(29A)	0.98(3)
C(16)-H(16B)	1.00(2)	C(29)-H(29B)	0.99(4)
C(17)-C(19)	1.526(4)	C(29)-H(29C)	1.02(3)
C(17)-C(18)	1.544(4)	C(30)-H(30A)	0.95(3)
C(18)-H(18A)	1.08(4)	C(30)-H(30B)	0.95(3)

C(18)-H(18B)	0.98(3)	C(30)-H(30C)	1.08(3)
C(18)-H(18C)	0.96(3)		

Таблица 42 – Валентные углы (град.) соединения **253**

C(1)-O(1)-H(1)	00(2)	C(17)-C(19)-H(19C)	108.7(18)
O(1)-C(1)-C(6)	20.0(2)	H(19A)-C(19)-H(19C)	111(3)
O(1)-C(1)-C(2)	15.7(2)	H(19B)-C(19)-H(19C)	112(3)
C(6)-C(1)-C(2)	24.3(2)	C(12)-C(20)-H(20A)	110.1(17)
C(3)-C(2)-C(1)	15.6(2)	C(12)-C(20)-H(20B)	108.4(16)
C(3)-C(2)-C(11)	25.1(2)	H(20A)-C(20)-H(20B)	109(2)
C(1)-C(2)-C(11)	19.2(2)	C(12)-C(20)-H(20C)	112.9(15)
C(4)-C(3)-C(2)	22.4(2)	H(20A)-C(20)-H(20C)	110(2)
C(4)-C(3)-H(3A)	19.0(13)	H(20B)-C(20)-H(20C)	105(2)
C(2)-C(3)-H(3A)	18.4(13)	C(6)-C(21)-C(26)	117.9(2)
C(3)-C(4)-C(5)	19.6(3)	C(6)-C(21)-C(22)	119.39(19)
C(3)-C(4)-H(4A)	21.3(13)	C(26)-C(21)-C(22)	102.45(19)
C(5)-C(4)-H(4A)	19.0(13)	C(6)-C(21)-H(21A)	106.1(12)
C(4)-C(5)-C(6)	22.0(3)	C(26)-C(21)-H(21A)	106.4(12)
C(4)-C(5)-H(5A)	17.8(13)	C(22)-C(21)-H(21A)	103.1(12)
C(6)-C(5)-H(5A)	20.2(13)	C(30)-C(22)-C(23)	115.2(2)
C(5)-C(6)-C(1)	16.0(2)	C(30)-C(22)-C(27)	115.9(2)
C(5)-C(6)-C(21)	24.5(2)	C(23)-C(22)-C(27)	100.9(2)
C(1)-C(6)-C(21)	19.4(2)	C(30)-C(22)-C(21)	116.4(2)
C(2)-C(11)-C(16)	18.1(2)	C(23)-C(22)-C(21)	103.3(2)
C(2)-C(11)-C(12)	18.74(18)	C(27)-C(22)-C(21)	102.96(18)
C(16)-C(11)-C(12)	03.03(19)	C(22)-C(23)-C(24)	102.8(2)
C(2)-C(11)-H(11A)	05.7(13)	C(22)-C(23)-H(23A)	106.3(14)
C(16)-C(11)-H(11A)	05.3(13)	C(24)-C(23)-H(23A)	114.8(14)
C(12)-C(11)-H(11A)	04.4(13)	C(22)-C(23)-H(23B)	109.1(13)
C(20)-C(12)-C(13)	14.9(2)	C(24)-C(23)-H(23B)	111.0(14)
C(20)-C(12)-C(17)	16.8(2)	H(23A)-C(23)-H(23B)	112(2)
C(13)-C(12)-C(17)	00.5(2)	C(25)-C(24)-C(23)	103.6(2)
C(20)-C(12)-C(11)	16.1(2)	C(25)-C(24)-H(24A)	109.9(17)
C(13)-C(12)-C(11)	03.6(2)	C(23)-C(24)-H(24A)	115.5(17)
C(17)-C(12)-C(11)	02.87(18)	C(25)-C(24)-H(24B)	109.8(14)
C(12)-C(13)-C(14)	03.0(2)	C(23)-C(24)-H(24B)	110.0(13)
C(12)-C(13)-H(13A)	08.9(18)	H(24A)-C(24)-H(24B)	108(2)
C(14)-C(13)-H(13A)	10.5(18)	C(26)-C(25)-C(24)	108.5(2)
C(12)-C(13)-H(13B)	06.3(14)	C(26)-C(25)-C(27)	102.1(2)
C(14)-C(13)-H(13B)	16.1(15)	C(24)-C(25)-C(27)	102.9(2)
H(13A)-C(13)-H(13B)	11(2)	C(26)-C(25)-H(25A)	115.0(13)
C(15)-C(14)-C(13)	02.9(3)	C(24)-C(25)-H(25A)	110.9(13)
C(15)-C(14)-H(14A)	12(2)	C(27)-C(25)-H(25A)	116.5(12)
C(13)-C(14)-H(14A)	12(2)	C(25)-C(26)-C(21)	103.0(2)
C(15)-C(14)-H(14B)	10.3(17)	C(25)-C(26)-H(26A)	111.1(13)
C(13)-C(14)-H(14B)	10.6(18)	C(21)-C(26)-H(26A)	112.0(14)
H(14A)-C(14)-H(14B)	10(3)	C(25)-C(26)-H(26B)	111.3(13)
C(16)-C(15)-C(14)	08.4(3)	C(21)-C(26)-H(26B)	113.9(13)
C(16)-C(15)-C(17)	102.6(2)	H(26A)-C(26)-H(26B)	106(2)
C(14)-C(15)-C(17)	103.9(2)	C(29)-C(27)-C(25)	115.3(2)

C(16)-C(15)-H(15A)	112.5(15)	C(29)-C(27)-C(28)	107.1(3)
C(14)-C(15)-H(15A)	116.7(15)	C(25)-C(27)-C(28)	112.0(2)
C(17)-C(15)-H(15A)	111.5(17)	C(29)-C(27)-C(22)	114.7(2)
C(15)-C(16)-C(11)	102.1(2)	C(25)-C(27)-C(22)	93.68(18)
C(15)-C(16)-H(16A)	112.6(17)	C(28)-C(27)-C(22)	114.0(2)
C(11)-C(16)-H(16A)	107.5(16)	C(27)-C(28)-H(28A)	105.4(18)
C(15)-C(16)-H(16B)	115.1(13)	C(27)-C(28)-H(28B)	114(2)
C(11)-C(16)-H(16B)	108.5(13)	H(28A)-C(28)-H(28B)	106(3)
H(16A)-C(16)-H(16B)	110(2)	C(27)-C(28)-H(28C)	107.7(18)
C(15)-C(17)-C(19)	115.7(3)	H(28A)-C(28)-H(28C)	118(3)
C(15)-C(17)-C(18)	113.3(3)	H(28B)-C(28)-H(28C)	106(3)
C(19)-C(17)-C(18)	106.0(3)	C(27)-C(29)-H(29A)	113.1(18)
C(15)-C(17)-C(12)	93.5(2)	C(27)-C(29)-H(29B)	104.8(19)
C(19)-C(17)-C(12)	113.8(2)	H(29A)-C(29)-H(29B)	115(3)
C(18)-C(17)-C(12)	114.6(3)	C(27)-C(29)-H(29C)	109.6(14)
C(17)-C(18)-H(18A)	104.6(19)	H(29A)-C(29)-H(29C)	112(2)
C(17)-C(18)-H(18B)	111(2)	H(29B)-C(29)-H(29C)	101(2)
H(18A)-C(18)-H(18B)	127(3)	C(22)-C(30)-H(30A)	106.4(16)
C(17)-C(18)-H(18C)	111.8(19)	C(22)-C(30)-H(30B)	111.3(18)
H(18A)-C(18)-H(18C)	104(3)	H(30A)-C(30)-H(30B)	111(2)
H(18B)-C(18)-H(18C)	98(3)	C(22)-C(30)-H(30C)	110.6(19)
C(17)-C(19)-H(19A)	107(2)	H(30A)-C(30)-H(30C)	112(2)
C(17)-C(19)-H(19B)	112.4(17)	H(30B)-C(30)-H(30C)	106(3)
H(19A)-C(19)-H(19B)	105(3)		

3.2 Перегруппировка фенилизорнилового эфира с участием (PhO)₃Al

Катализатор (10 масс.% от эфира **93**) получали предварительно в реакционной колбе по методике, описанной выше. После этого добавляли фенилизорниловый эфир и реакционную смесь нагревали до 120 °С в течении 6 часов. Конверсия достигала 80%. Обработку реакционной смеси и деление продуктов реакции проводили аналогично методике описанной выше.

3.3 Алкилирование фенола камфеном и перегруппировка фенилизорнилового эфира в присутствии BF₃·AcOH

К смеси 5.0 г (53.1 ммоль) фенола **1** и 7.23 г (53.1 ммоль) камфена **30** при комнатной температуре медленно прибавляли 35%-го раствора BF₃ в ледяной AcOH (10% от массы исходного фенола). Затем нагревали до 80 °С и перемешивали при этой температуре в течении 3 часов. Охлажденную реакционную массу растворяли в Et₂O, промывали раствором NaHCO₃, затем раствором NaCl до нейтральной реакции. Органическую фазу высушивали безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток перегоняли в вакууме (т.кип =135 °С/р=3 мм рт. ст.). Дополнительно *орто*- и *пара*-изомеры делили колоночной хроматографией на силикагеле L 100/160 (элюент –

$C_6H_6:C_6H_{14}$). В результате получили фракцию *пара*-замещенных фенолов **101** и **102**. В ЯМР спектрах выделенной фракции присутствуют сигналы, характерные для *пара*-алкилированного фенола с изоборнильным **101** и с изокамфильным **102** терпеновым фрагментом.

Также была выделена фракция *орто*-замещенных фенолов **99** и **100**.

4-(2,2,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-экзо-5-ил)фенол 102. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 0.98 с (3H, CH_3 -8), 1.02 д (3H, CH_3 -10, J 2.6 Гц), 1.14 с (3H, CH_3 -9), 1.50-1.56 м (3H, H-3, H-6, H-7), 1.81-1.94 м (2H, H-7, H-1), 1.97 м (1H, H-4), 2.28-2.32 м (1H, H-6), 2.80 т (1H, H-5, J 7.4 Гц), 6.66 с (1H, OH), 6.96-6.97 м (2H, H-12, H-16), 7.18, 7.20 оба с (по 1 H, H-13, H-15). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.38 (C-10), 24.88 (C-8), 27.74 (C-9), 32.68 (C-6), 33.57 (C-7), 39.66 (C-2), 40.67 (C-5), 48.83 (C-3), 49.89 (C-1), 50.87 (C-4), 115.29 (C-16), 120.59 (C-14), 125.97 (C-15), 126.52 (C-13), 133.40 (C-11), 153.35 (C-12).

Аналогично проводили перегруппировку фенилизоборнилового эфира **93** в присутствии BF_3 . Состав и выход продуктов реакции представлены в таблице 2.

3.4 Алкилирование крезолов камфеном

Алкилирование *орто*-, *мета*- или *пара*-крезолов камфеном проводили в присутствии соответствующего крезолата алюминия (1 масс.% Al к крезолу). Загрузку реагентов и получение крезолата алюминия проводили аналогично опыту с фенолом. Аналогично проводили обработку реакционной смеси: для удаления непрореагировавшего крезола эфирный раствор реакционной смеси промыли несколько раз 5%-ным водно-спиртовым (20%-ным) раствором KOH, затем водой до нейтральной реакции. Эфирный экстракт сушили над $CaCl_2$, после чего растворитель упарили при пониженном давлении. Продукты реакции разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (Silica gel 70/230 μ , элюент – петролейный эфир– Et_2O с увеличением доли последнего). Условия алкилирования, конверсия исходных компонентов и соотношение продуктов алкилирования представлены в таблице 3.

1,7,7-Триметил-2-экзо-(2-метилфенокс)бицикло[2.2.1]гептан 104,
бесцветные кристаллы $T_{пл.}$ 40 °C. ИК (cm^{-1} , KBr): 1250 с. ($=C-O-C$), 1070 ср. ($=C-O-$

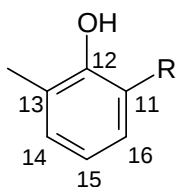
C), 760 (=CH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.98 с (CH_3 -8), 1.19 с (CH_3 -9), 1.11 с (CH_3 -10), 2.29 с (CH_3 -17), 1.23-1.31 м (2H, H-5, H-6), 1.67-1.74 м (2H, H-5, H-6), 1.81-1.90 м (1H-4), 1.93-1.95 м (2H-3), 4.12 т (1H-2, 5.35), 6.82-6.91 м (2H, H-16, H-14) и 7.17-7.27 (2H, H-15, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 49.39 (C-1), 84.11 (C-2), 39.87 (C-3), 45.45 (C-4), 27.51 (C-5), 34.30 (C-6), 47.06 (C-7), 20.41 (C-8), 20.41 (C-9), 12.02 (C-10), 155.99 (C-11), 127.18 (C-12), 130.68 (C-13), 119.54 (C-14), 126.60 (C-15), 111.27 (C-16), 16.53 (C-17). Масс-спектр, m/z: M^+ 246, $(\text{M} - \text{CH}_3\text{PhOH} - \text{H})^+$ 137, $(\text{CH}_3\text{PhOH})^+$ 108, $(\text{M} - \text{CH}_3\text{PhOH} - \text{C}_2\text{H}_4 - \text{C}_2\text{H}_2)^+$ 81.

Эфиры **105** и **106** представляют собой трудноразделимую смесь, в ПМР спектре которой сложно выделить характерные сигналы.

2,2,4-Триметил-5-экзо-(2-метилфенокси)бицикло[2.2.1]гептан 105, Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 47.45 (C-1), 37.03 (C-2), 49.61 (C-3), 49.27 (C-4), 82.49 (C-5), 35.35 (C-6), 40.55 (C-7), 29.43 (C-8), 26.25 (C-9), 24.09 (C-10), 154.50 (C-11), 126.80 (C-12), 130.57 (C-13), 119.43 (C-14), 125.67 (C-15), 111.66 (C-16), 16.98 (C-17).

2,2,3-Триметил-5-экзо-(2-метилфенокси)бицикло[2.2.1]гептан 106, спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 50.19 (C-1), 40.54 (C-2), 50.11 (C-3), 53.64 (C-4), 79.50 (C-5), 34.17 (C-6), 22.03 (C-8), 26.25 (C-9), 17.07 (C-10), 155.20 (C-11), 126.50 (C-12), 128.13 (C-13), 119.43 (C-14), 117.56 (C-15), 126.62 (C-16), 17.76 (C-17).

6-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-2-метилфенол 107, светло-



желтые кристаллы т. пл. 85 °С. ИК (cm^{-1} , KBr): 3600 ср. (OH), 3000-2800 шир. ср. (OH, межмолек. вод. св.), 1170 ср. ($\nu=\text{C}-\text{O}$), 830 и 770 ($\delta_{\text{сн}}$, орто-замещение). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.78 с, 0.84 с, 0.89 с (по 3H, CH_3 -10, CH_3 -9, CH_3 -8), 2.24 с (CH_3 -17), 1.33-1.38 м (1H-5), 1.41-1.45 д.д.д. (1H-6, 9, 3 и 3), 1.55-1.65 (2H, H-3, H-6), 1.84-1.87 м (2H, H-4, H-5), 2.18-2.23 м (1H-3), 3.07 т (1H-2, 8.8), 4.65 с (OH), 6.8 т (1H-15, 7.6), 6.94 д (1H-14, 7.3), 7.15 д (1H-16, 7.8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 49.67 (C-1), 45.57 (C-2), 34.26 (C-3), 45.80 (C-4), 27.56 (C-5), 40.13 (C-6), 48.07 (C-7), 21.41 (C-8), 20.31 (C-9), 12.42 (C-10), 128.89 (C-11), 153.01 (C-12), 122.60 (C-13), 128.06 (C-14), 119.56 (C-15), 125.89 (C-16), 16.16 (C-17).

Масс-спектр, m/z: M^+ 244, $(\text{M} - \text{CH}_3\text{PhOH} - \text{H}_2)^+$ 134, $(\text{CH}_3\text{PhOH})^+$ 109, $(\text{M} - \text{CH}_3\text{PhOH} - \text{CH}_3)^+$ 121, $(\text{M} - \text{CH}_3)^+$ 229.

6-(2,2,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)-2-метилфенол 108

выделили колоночной хроматографией. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.91 с, 1.13 с (CH_3 -8, CH_3 -9), 0.99 д (CH_3 -10), 2.31 с (CH_3 -17), 1.40-1.52 м (3H, H-3, H-6, H-7), 1.65-1.79 м (3H, H-7, H-1, H-4), 1.90-1.96 м (1H-6), 2.90 м (1H-5), 4.75 с (OH), 6.83-6.90 м (1H-15), 7.08-7.13 м (1H-14), 7.23-7.27 м (1H-16). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 49.75 (C-1), 39.59 (C-2), 48.84 (C-3), 50.80 (C-4), 40.79 (C-5), 32.46 (C-6), 33.44 (C-7), 24.69 (C-8), 27.64 (C-9), 16.11 (C-10), 132.24 (C-11), 151.64 (C-12), 123.10 (C-13), 128.01 (C-14), 119.87 (C-15), 123.30 (C-16), 15.88 (C-17).

4-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-2-метилфенол 109 получен кристаллизацией из горячего гексана, бесцветные мелко-игольчатые кристаллы, т. пл. 88 °С. ИК (cm^{-1} , KBr): 3364 шир. с. (OH), 1252 с. (C-O), 1122 с. (=CH), 896 (=CH), 820 ср. (=CH, *пара*-замещение). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., J, Гц): 0.74 с, 0.80 с, 0.82 с (по 3H, CH_3 -10, CH_3 -9, CH_3 -8), 2.24 с (3H, CH_3 -17), 0.86-0.89 м (1H-5), 1.01 м (1H-6), 1.26-1.30 м (1H-6), 1.56-1.61 м (2H, H-3, H-5), 1.79-1.81 м (2H, H-4, H-3), 2.80 т (1H-2, 8.6), 4.9 ушир.с (OH), 6.64 д (1H-15, 8.2), 6.96 д.д. (1H-16, 2.3 и 6.0), 6.99 д (1H-12, 2.1). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 49.07 (C-1), 45.60 (C-2), 33.64 (C-3), 51.95 (C-4), 27.52 (C-5), 40.46 (C-6), 47.66 (C-7), 21.32 (C-8), 20.07 (C-9), 14.53 (C-10), 135.37 (C-11), 127.46 (C-12), 122.52 (C-13), 151.34 (C-14), 114.00 (C-15), 132.02 (C-16), 15.94 (C-17).

4-(2,2,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)-2-метилфенол 110. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, δ , м.д., J, Гц): 0.83 с, 0.91 с (оба по 3H, CH_3 -8, CH_3 -9), 0.97 д (3H, CH_3 -10, 1.0), 2.27 с (3H, CH_3 -17), 2.74 м (1H-5), 5.07 ш.с (OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 49.76 (C-1), 39.45 (C-2), 49.24 (C-3), 52.98 (C-4), 46.77 (C-5), 33.38 (C-6), 33.37 (C-7), 24.82 (C-8), 28.41 (C-9), 15.11 (C-10), 140.00 (C-11), 125.27 (C-12), 122.26 (C-13), 151.47 (C-14), 114.65 (C-15), 129.74 (C-16), 16.23 (C-17).

6-(2,2,4-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)-2-метилфенол 111. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 48.03 (C-1), 49.62 (C-2), 35.09 (C-3), 48.64 (C-4), 49.76 (C-5), 37.69 (C-6), 41.19 (C-7), 30.33 (C-8), 28.03 (C-9), 16.23 (C-10), 128.85 (C-11), 152.10 (C-12), 123.10 (C-13), 128.53 (C-14), 119.23 (C-15), 127.43 (C-16), 15.85 (C-17).

ИК (cm^{-1} , KBr) хроманов **112** и **113**: 864 (=CH изолированного атома H бенз. кольца), 770 ($\delta_{\text{сн}}$, *орто*-замещение бенз. кольца).

6-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-3-метилфенол 118

бесцветные кристаллы, т. пл. 70 °С. ИК (см^{-1} , KBr): 3540 шир. с. (OH), 1218 с. (C-O), 812 с. (=CH), 762 с. (=CH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.79 с (3H, CH_3 -10), 0.87 с, 0.93 с (оба по 3H, CH_3 -9, CH_3 -8), 2.27 с (3H, CH_3 -17), 1.32-1.37 м (1H-5), 1.39-1.43 м (1H-6), 1.57-1.65 м (2H, H-6, H-3), 1.82-1.86 м (2H, H-5, H-4), 2.17-2.22 м (1H-3), 3.06 т (1H-2, 8.8), 4.58 с (OH), 6.58 синглет с подщеплением (1H-13, 1.1), 6.69-6.71 м (1H-15), 7.16 д (1H-16, 7.8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 49.64 (C-1), 45.25 (C-2), 33.96 (C-3), 45.57 (C-4), 27.52 (C-5), 39.94 (C-6), 47.99 (C-7), 21.41 (C-8), 20.25 (C-9), 12.36 (C-10), 136.44 (C-11), 154.47 (C-12), 115.83 (C-13), 126.46 (C-14), 120.93 (C-15), 127.99 (C-16), 20.76 (C-17).

6-(2,2,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)-3-метилфенол 119. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.97 д, 1.02 с, 1.09 с (по 3H, CH_3 -8, CH_3 -9, CH_3 -10), 2.30 с (3H, CH_3 -17), 1.24-1.45 м (3H, H-6, H-3, H-7), 1.59-1.62 м (2H, H-1, H-7), 1.76-1.83 м (1H-4), 1.84-1.92 м (1H-6), 2.85-2.91 м (1H-5), 4.81 м (OH), 6.61-6.64 м (1H-13), 6.70-6.77 м (1H-15), 7.08-7.21 м (1H-16). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 49.70 (C-1), 39.54 (C-2), 48.75 (C-3), 50.91 (C-4), 40.29 (C-5), 33.39 (C-6), 32.49 (C-7), 24.72 (C-8), 27.48 (C-9), 16.24 (C-10), 130.06 (C-11), 153.05 (C-12), 136.27 (C-13), 125.58 (C-14), 115.97 (C-15), 121.11 (C-16), 20.78 (C-17).

ИК (см^{-1} , KBr) эфирной фракции: 1264 с. (=C-O-C), 1020 ср. (=C-O-C), 808 и 692 ср. (=CH для 1,3-замещенного бенз. кольца).

3.4.2 Алкилирование пара-крезола камфеном в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, AlH_3 , AlCl_3 , $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$, EtAlCl_2 , LiAlH_4 (общая методика)

В двугорлой колбе на 100 мл, снабженной термометром и обратным холодильником, нагревали 1 г (9 ммоль) *n*-крезола **123**, 2.5 г (18 ммоль) камфена **30** и 10 масс.% (от исходного *n*-крезола) катализатора в различных температурных режимах. Реакцию вели до полной конверсии *n*-крезола (контроль методами ГЖХ и ТСХ). По окончании реакции реакционную смесь охлаждали, разбавляли диэтиловым эфиром, промывали два раза раствором HCl для разложения катализатора. Эфирный экстракт промывали 5%-ным раствором NaOH для связывания непрореагировавшего исходного *n*-крезола, водой до нейтральной реакции. Органический экстракт высушивали безводным Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Смесь продуктов реакции разделяли

методом колоночной хроматографии на силикагеле (Silica gel 70/230 μ , элюент – петролейный эфир–Et₂O с увеличением доли последнего).

Этилдихлоралюминий EtAlCl₂ (Al – 1% и 0.2%) был использован в качестве сокатализатора для крезолата алюминия (4-CH₃-PhO)₃Al.

Условия проведения реакции и выходы продуктов алкилирования представлены в таблице 4.

3.4.2 Алкилирование пара-крезола камфеном с использованием кислотных гетерогенных катализаторов (общая методика)

Мольное соотношение исходных компонентов *n*-крезол:камфен 1:2. В двугорлой колбе на 100 мл, снабженной термометром и обратным холодильником, нагревали 1.0 г (9 ммоль) *n*-крезола, 2.5 г (18 ммоль) камфена и катализатор в количестве 10-100 масс.%. За ходом реакции следили методами ТСХ (петролейный эфир–Et₂O, 3:1) и ГЖХ. По окончании реакции реакционную смесь растворяли в диэтиловом эфире, отфильтровывали от катализатора и продукты разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (Silica gel 70/230 μ , элюент – петролейный эфир–Et₂O с увеличением доли последнего).

Условия алкилирования, выходы и состав продуктов реакции представлены в таблице 5.

1,7,7-Триметил-2-экзо-4-метилфеноксипицикло[2.2.1]гептан 124a.

Бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.96 с (3H, CH₃-8), 1.07 с (3H, CH₃-9), 1.17 с (3H, CH₃-10), 1.2-1.35 м (2H, 1H-5, 1H-6), 1.40-1.60 м (3H, 1H-4, 1H-5, 1H-6), 1.73-1.77 м (2H-3), 2.33 с (3H, CH₃-17), 4.06-4.08 м (1H-2), 6.75 д (2H, 1H-12, 1H-16, *J* = 6 Гц), 7.05 д (2H, 1H-13, 1H-15 *J* = 6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 75 МГц, δ , м.д.): 11.85 (C-10), 20.18 (C-8), 20.42 (C-9), 20.35 (C-17), 27.44 (C-5), 34.27 (C-6), 39.57 (C-3), 45.35 (C-4), 47.04 (C-1), 49.21 (C-7), 84.42 (C-2), 115.43 (C-12, C-16), 129.14 (C-13, C-15), 155.90 (C-11).

2,2,3-Триметил-5-экзо-4-метилфеноксипицикло[2.2.1]гептан 124b.

Светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 1.02 с (3H, CH₃-8), 1.16 с (3H, CH₃-9), 1.18 с (3H, CH₃-10), 1.21-1.24 м (2H, H-7), 1.40-1.70 м (2H, 1H-1, 1H-3), 1.85-1.95 м (2H, H-6), 2.38 с (3H, CH₃-17), 4.37-4.42 м (1H, H-5), 6.85 д (2H, H-12, H-16, *J* = 9 Гц), 7.14 д (2H, H-13, H-15, *J* = 9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 75 МГц, δ , м.д.): 16.41 (C-10), 20.44 (C-17), 24.41 (C-9), 27.24 (C-8), 32.50 (C-7), 48.48

(C-3), 49.23 (C-1), 49.77 (C-2), 51.27 (C-4), 82.87 (C-5), 112.05 (C-12, C-16), 126.19 (C-13, C-15), 129.15 (C-14), 157.14 (C-11).

2,2,4-Триметил-5-экзо-4-метилфеноксид-бицикло[2.2.1]гептан 124с. Светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.03 с (3H, CH_3 -9), 1.07 с (3H, CH_3 -8), 1.20 с (3H, CH_3 -10), 1.29-1.41 м (2H, H-7), 1.60-1.76 м (2H, H-6), 2.32 с (3H, CH_3 -17), 3.88-3.91 м (1H, H-5), 6.80 д (2H, H-12, H-16, $J = 9$ Гц), 7.09 д (2H, H-13, H-15, $J = 9$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75 МГц, δ , м.д.): 17.05 (C-10), 20.29 (C-17), 26.71 (C-9), 30.90 (C-8), 36.71 (C-3), 40.75 (C-2), 40.75 (C-7), 47.40 (C-1), 49.38 (C-4), 50.65 (C-3), 81.56 (C-5), 115.27 (C-12, C-16), 129.15 (C-14), 129.75 (C-13, C-15), 155.96 (C-11).

2-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-4-метилфенол 125а $T_{\text{пл.}}$ 73 °С выделили кристаллизацией из горячего гексана из фракции с температурой кипения 152-156 °С/5 мм рт.ст., полученной при перегонке в вакууме продуктов реакции. ИК (cm^{-1} , KBr): 3360 шир. с. (OH), 1240 с. ($=\text{C}-\text{O}$), 850 и 820 ($=\text{CH}$), 740 ($=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.83 с (3H, CH_3 -10), 0.88 с (3H, CH_3 -9), 0.94 с (3H, CH_3 -8), 1.36-1.45 м (2H, 1H-5, 1H-6), 1.59-1.70 м (4H, 1H-3, 1H-4, 1H-5, 1H-6), 1.87-1.90 м (1H, H-3), 2.31 с (3H, CH_3 -17), 3.13 т (1H, H-2, $J = 9$ Гц), 4.62 с (1H, OH), 6.68 д (1H, H-13, $J = 9$ Гц), 6.88 д (1H, H-14, $J = 9$ Гц), 7.15 д (1H, H-16, $J = 9$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75 МГц, δ , м.д.): 12.31 (C-10), 20.93 (C-17), 20.28 (C-9), 21.43 (C-8), 27.52 (C-5), 33.83 (C-6), 39.94 (C-3), 45.46 (C-2), 45.59 (C-4), 48.06 (C-1), 49.76 (C-7), 114.86 (C-13), 126.84 (C-14), 128.89 (C-16), 129.11 (C-15), 129.27 (C-11), 152.44 (C-12).

2-(2,2,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)-4-метилфенол 125b. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.93 с (3H, CH_3 -10), 0.95 с (3H, CH_3 -9), 1.09 с (3H, CH_3 -8), 1.39-1.43 м (1H, H-7), 1.76-1.79 м (3H, 1H-1, 1H-3, 1H-6), 1.80-1.84 м (2H, 1H-4, 1H-6), 2.32 с (3H, CH_3 -17), 2.87 т (1H, H-5, $J = 6$ Гц), 4.57 с (1H, OH), 6.69 д (1H, H-13, $J = 6$ Гц), 6.88 д (1H, H-14, $J = 9$ Гц), 7.00 д (1H, H-16, $J = 6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75 МГц, δ , м.д.): 16.26 (C-10), 20.83 (C-17), 24.75 (C-9), 27.64 (C-8), 32.50 (C-7), 33.50 (C-6), 39.62 (C-2), 40.62 (C-4), 48.86 (C-5), 49.81 (C-3), 50.80 (C-1), 114.97 (C-13), 126.44 (C-14, C-16), 129.48 (C-15), 132.76 (C-11), 151.10 (C-12).

2-(2,2,4-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)-4-метилфенол 125с.

Коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.02 с (3H, CH_3 -9), 1.07 с (3H, CH_3 -8), 1.23 с (3H, CH_3 -10), 1.37-1.46 м (2H, 1H-3, 1H-7), 1.62-1.67 м (3H, 1H-1, 1H-3, 1H-7), 1.84-1.88 м (1H, H-6), 2.24-2.32 м (1H, H-6), 2.32 с (3H, CH_3 -17), 3.11-3.14 м (1H, H-5), 4.85 с (1H, OH), 6.67 д (1H, H-13, $J = 9$ Гц), 6.85-6.94 м (2H, 1H-14, 1H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75 МГц, δ , м.д.): 15.69 (C-10), 20.28 (C-17), 24.28 (C-8), 27.65 (C-9), 32.55 (C-6), 33.57 (C-7), 39.64 (C-2), 40.94 (C-5), 48.94 (C-3), 49.78 (C-1), 50.91 (C-4), 114.74 (C-13), 126.76 (C-14, C-16), 128.41 (C-15), 132.33 (C-11), 152.66 (C-12).

2-(1,4,7-анти-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-4-метилфенол 125d.

Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.54 с (3H, CH_3 -9), 0.70 с (3H, CH_3 -8), 1.06 с (3H, CH_3 -10), 1.27-1.29 м (2H, 1H-5, 1H-6), 1.48 д (1H, $J = 6$ Гц, H-7), 1.47-1.57 м (2H, 1H-5, 1H-6), 1.60-1.69 м (1H, H-3), 2.22 с (3H, CH_3 -17), 2.61 дд (1H, H-2, $J = 9$ Гц и 6 Гц), 4.55 с (1H, OH), 6.65-6.69 м (1H, H-13), 6.86-6.89 м (1H, H-14), 7.00-7.05 м (1H, H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц, δ , м.д.): 8.30 (C-8), 17.09 (C-9), 18.91 (C-10), 34.35 (C-5), 37.63 (C-6), 45.02 (C-4), 46.46 (C-3), 47.80 (C-7), 50.26 (C-1), 52.25 (C-2), 114.79 (C-13), 126.81 (C-14), 128.95 (C-16), 129.49 (C-15), 131.02 (C-11), 151.92 (C-12).

2,6-ди{(1S,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-4-метилфенол и 2,6-ди{(1R,2S,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-4-метилфенол – рацемическая форма 126а – бесцветный порошок, т. пл. 166-169 °С. ИК (cm^{-1} , KBr): 3606 узкая полоса (ν_{OH}), 2947 (ν_{CH_3} , CH_2), 1608 (бенз. кольцо), 1179 ($\nu_{\text{C-O}}$), 868 и 787 (δ_{CH} бензольного кольца). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.78 с (6H, CH_3 -10, CH_3 -10'), 0.88 с (6H, CH_3 -9, CH_3 -9'), 0.93 с (6H, CH_3 -10, CH_3 -10'), 1.40-1.50 м (4H, 1H-5, 1H-5', 1H-6, 1H-6'), 1.58-1.71 м (4H, 1H-3, 1H-3', 1H-6, 1H-6'), 1.89-1.90 м (4H, 1H-5, 1H-5', 1H-4, 1H-4'), 2.22-2.31 м (2H, 1H-3, 1H-3'), 2.31 с (3H, CH_3 -17), 3.08 т (2H, 1H-2, 1H-2', $J = 9$ Гц), 4.64 с (1H, OH), 6.99 с (2H, 1H-14, 1H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75 МГц, δ , м.д.): 12.44 (C-10, C-10'), 20.32 (C-8, C-8'), 21.46 (C-17), 21.46 (C-10, C-10'), 27.60 (C-5, C-5'), 34.40 (C-3, C-3'), 40.14 (C-6, C-6'), 45.56 (C-2, C-2'), 46.16 (C-4, C-4'), 48.17 (C-1, C-1'), 49.61 (C-7, C-7'), 125.95 (C-14, C-16), 127.39 и 128.23 (C-11, C-13), 151.60 (C-12).

2-{(1S,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-6-{(1R,2S,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-4-метилфенол – мезо-форма 126a – бесцветный порошок, т. пл. 201-206 °С. ИК (см⁻¹, KBr): 3583 узкая полоса (ν_{OH}) и 3525 шир. (ν_{OH}), 2949 (ν_{CH₃}, CH₂), 1606 (бенз. кольцо), 1190 (ν с-о), 866 и 788 (δ_{CH} бензольного кольца). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.85 с (6H, CH₃-10, CH₃-10'), 0.89 , (6H, CH₃-9, CH₃-9'), 0.95 с (6H, CH₃-10, CH₃-10'), 1.40-1.51 м (4H, 1H-5, 1H-5', 1H-6, 1H-6'), 1.58-1.73 м (4H, 1H-3, 1H-3', 1H-6, 1H-6'), 1.90-1.93 м (4H, 1H-5, 1H-5', 1H-4, 1H-4'), 2.30-2.33 м (2H, 1H-3, 1H-3'), 2.33 с (3H, CH₃-17), 3.03 т (2H, J = 9 Гц, 1H-2, 1H-2'), 4.70 с (1H, OH), 7.00 с (2H, 1H-14, 1H-16). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 75 МГц, δ, м.д.): 12.49 (C-10, C-10'), 20.24 (C-8, C-8'), 21.44 (C-17), 21.44 (C-10, C-10'), 27.57 (C-5, C-5'), 33.91 (C-3, C-3'), 40.02 (C-6, C-6'), 45.47 (C-2, C-2'), 46.10 (C-4, C-4'), 48.18 (C-1, C-1'), 49.91 (C-7, C-7'), 125.94 (C-14, C-16), 127.37 и 128.25 (C-11, C-13), 151.62 (C-12).

2,6-Ди-(2,2,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)-4-метилфенол 126b. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.05 д (6H, J 9 Гц, CH₃-10, CH₃-10'), 0.97 с (12H, CH₃-8, CH₃-8', CH₃-9, CH₃-9'), 1.14-1.3 м (4H, 1H-1, 1H-1', 1H-7, 1H-7'), 1.41-1.59 м (4H, 1H-3, 1H-3', 1H-7, 1H-7'), 1.61-1.85 м (2H, 1H-6, 1H-6'), 2.02-2.05 м (4H, 1H-4, 1H-4', 1H-6, 1H-6'), 2.34 с (3H, CH₃-17), 2.80-2.86 м (2H, 1H-5, 1H-5'), 4.64 с (1H, OH), 6.86-6.91 с (2H, 1H-14, 1H-16). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 75 МГц, δ, м.д.): 16.28 (C-10, C-10'), 20.85 (C-17), 24.77 (C-8, C-8'), 27.66 (C-9, C-9'), 32.54 (C-2, C-2'), 33.53 (C-4, C-4'), 39.64 (C-5, C-5'), 40.64 (C-3, C-3'), 41.21 (C-1, C-1'), 49.84 (C-6, C-6'), 123.36 (C-11, C-13), 123.79 (C-14), 124.71 (C-16), 125.81 (C-15), 151.10 (C-12).

2,6-Ди(2,2,4-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)-4-метилфенол 126c. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.02 с (6H, CH₃-9, CH₃-9'), 1.07 с (6H, CH₃-8, CH₃-8'), 1.23 с (6H, CH₃-10, CH₃-10'), 1.14-1.3 м (4H, 1H-3, 1H-3', 1H-7, 1H-7'), 1.41-1.59 м (4H, 1H-6, 1H-6', 1H-1, 1H-1'), 1.61-1.85 м (6H, 1H-1, 1H-1', 1H-3, 1H-3', 1H-7, 1H-7'), 2.02-2.05 м (2H, 1H-6, 1H-6'), 2.34 с (3H, CH₃-17), 3.13-3.15 м (2H, 1H-5, 1H-5'), 4.64 с (1H, OH), 6.86-6.91 с (2H, 1H-14, 1H-16). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 75 МГц, δ, м.д.): 15.69 (C-10, C-10'), 20.83 (C-17), 24.75 (C-9, C-9'), 27.64 (C-8, C-8'), 32.50 (C-6, C-6'), 33.50 (C-7, C-7'), 39.62 (C-2, C-2'), 40.62 (C-5, C-5'), 48.86

(C-3, C-3'), 49.81 (C-1, C-1'), 50.80 (C-4, C-4'), 123.76 (C-11, C-13), 124.71 (C-16), 125.81 (C-15), 151.10 (C-12).

2,2,3-Триметил-5-(5-метил-2-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)фенил)бицикло[2.2.1]гептан 127. Бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.92 с (3H, CH_3 -10), 0.93 с (3H, CH_3 -9), 1.10 с (3H, CH_3 -8), 1.14-1.36 м (5H, 1H-4, 1H-5, 1H-3, 1H-1', 1H-7), 1.82-1.89 м (6H, 1H-3, 1H-6', 1H-6, 1H-4, 1H-7', 1H-3), 1.90-1.96 м (4H, 1H-2, 1H-6, 1H-6', 1H-4'), 2.35 с (3H, CH_3 -17), 3.04 т (1H, H-5', J 6 Гц), 3.99-4.04 м (1H, H-2), 6.73 д (1H, H-16, J 6 Гц), 6.82 д (1H, H-13, J 9 Гц), 7.00 д (1H, H-15, J 9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75 МГц, δ , м.д.): 12.03 (C-10), 16.01 (C-10'), 20.17 (C-17), 20.38 (C-8), 20.79 (C-9), 27.49 (C-8'), 27.79 (C-3), 31.98 (C-9'), 32.53 (C-2'), 33.44 (C-7'), 34.29 (C-6), 39.52 (C-1'), 39.97 (C-4'), 40.13 (C-6'), 40.61 (C-1'), 47.08 (C-2), 49.21 (C-7), 84.10 (C-1), 115.29 (C-16), 126.46 (C-15), 128.21 (C-14), 129.76 (C-13), 135.57 (C-12), 153.11 (C-11).

3.5 Алкилирование дигидроксибензолов камфеном в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$

Алкилирование дигидроксибензолов камфеном проводили в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ (1% Al к весу исходного фенола). Для этого навеску фенола растворили в 1мл *o*-ксилола, нагрели до кипения и небольшими порциями добавляли Al с такой скоростью, чтобы раствор интенсивно кипел. После полного растворения алюминия добавили расчетное количество дигидроксибензола и камфена. Реакцию вели при нагревании до полной конверсии по камфену (контроль по ГЖХ). По окончании реакции реакционную смесь охлаждали, разбавляли диэтиловым эфиром, приливали 50%-ый раствор соляной кислоты для разложения катализатора, затем промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и водой до нейтральной реакции. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , растворитель упаривали до минимального объема и при осаждении гексаном отделили непрореагировавший дигидроксибензол. Реакционную смесь делили колоночной хроматографией на силикагеле (100/200 μ , 70/230 μ), элюируя вещества системой растворителей петролейный эфир– Et_2O с увеличением доли последнего.

Алкилирование с использованием $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ проводили аналогичным образом, загрузку реагентов и катализатора проводили одновременно.

Условия алкилирования и выходы продуктов представлены в таблицах 6-8.

2-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)бенз-1,4-диол 129a, т. пл. 163 °С. ИК спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$, KBr): 3300 с.ш. (ОН) и 1318 ср.ш. (ОН), 1196 с. (=C-O) 812 и 780 (=CH) и 882 (=CH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.72 с, 0.80 с и 0.88 с (по 3H, CH_3 -10, CH_3 -8, CH_3 -9), 1.01 м (1H-5), 1.28-1.31 м (1H-6), 1.41-1.53 м (2H, H-3, H-6), 1.75-1.79 м (2H, H-5, H-4), 2.13-2.23 м (1H-3), 3.09 т (1H-2, 8.8), 4.56 и 4.69 ш.с. (2 ОН), 6.34-6.39 м, 6.51-6.58 м, 6.54-6.66 м (1H-13, 1H-14, 1H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75 МГц, δ , м.д.): 49.09 (C-1), 45.66 (C-2), 34.07 (C-3), 45.49 (C-4), 27.46 (C-5), 39.92 (C-6), 48.09 (C-7), 21.40 (C-8), 20.39 (C-9), 12.34 (C-10), 131.28 (C-11), 150.46 (C-12), 113.14 (C-13), 115.69 (C-14), 149.14 (C-15), 115.85 (C-16). Масс-спектр, m/z : M^+ 246, $(\text{M} - n\text{-HOPhOH})^+$ 136, $(\text{M} - n\text{-HOPhOH} - \text{CH}_3 - \text{C}_2\text{H}_2)^+$ 95.

2-(2,2,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)бенз-1,4-диол 129b. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.97 д (CH_3 -10, 7 Гц), 0.93 и 1.06 с (CH_3 -8, CH_3 -9), 1.29-1.45 м (3H, 1H-3, 1H-6, 1H-7), 1.73-1.86 м (3H, 1H-1, 1H-4, 1H-7), 2.27-2.30 м (1H-6), 2.84 т (1H-5, 7 Гц), 4.56 и 4.69 ш.с. (2ОН), 6.52-6.56 м, 6.63-6.79 м, 6.83-6.84 м (1H-13, 1H-14, 1H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75 МГц, δ , м.д.): 49.74 (C-1), 39.58 (C-2), 48.79 (C-3), 50.77 (C-4), 40.76 (C-5), 32.63 (C-6), 33.49 (C-7), 24.76 (C-8), 27.65 (C-9), 16.27 (C-10), 134.67 (C-11), 148.93 (C-12), 112.55 (C-13), 113.19 (C-14), 148.23 (C-15), 115.88 (C-16).

2-(1,1,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-илокси)-4-гидроксибензол 130a. ИК спектр (см^{-1} , KBr): 3365 ср. (ν ОН), 1218 с.ш. (асимм. ν =C-O-C) и 1012 (симм. ν =C-O-C), 828 и 816 (δ_{CH} смежных H бензольного кольца) и 756 (δ CH *пара*-замещенного бенз. кольца). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.97 с, 1.02 с, 1.10 с (CH_3 -8, CH_3 -10, CH_3 -9), 1.53-1.66 м (3H, H-5, 2H-6), 1.74-1.82 м (2H, H-4, H-5), 2.6-2.80 м (2H, H-3), 3.98 д.д. (1H-2, 4.0 и 3.6 Гц), 6.28-6.36 м, 6.72-6.78 м, 6.86-6.96 м и 7.22-7.28 м (4H бензольного ядра). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75 МГц, δ , м.д.): 49.14 (C-1), 85.16 (C-2), 39.32 (C-3), 45.23 (C-4), 27.30 (C-5), 34.20 (C-6), 46.87 (C-7), 20.25 (C-8), 20.09 (C-9), 11.77 (C-10), 152.14 (C-11), 129.56 (C-12), 116.03 (C-13), 148.99 (C-14), 115.96 (C-15), 120.47 (C-16).

В спектре ЯМР ^1H смеси эфиров гидрохинона для **2-(2,2,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-илокси)-4-гидроксибензола 130b** определен

характерный мультиплет при 3.83-3.86 м.д. (1H-5) и мультиплет при 4.14-4.16 м.д. (1H-5) для эфира **2-(2,2,4-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил-окси)-4-гидроксибензола 130с**.

Спектр ЯМР ^{13}C **130b** (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 48.32 (C-1), 38.89 (C-2), 43.32 (C-3), 50.82 (C-4), 80.90 (C-5), 34.54 (C-6), 32.39 (C-7), 24.32 (C-8), 27.14 (C-9), 15.69 (C-10), 155.62 (C-11), 129.56 (C-12), 116.84 (C-13), 149.35 (C-14), 115.30 (C-15), 120.48 (C-16).

Спектр ЯМР ^{13}C **130с** (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 47.32 (C-1), 37.29 (C-2), 50.63 (C-3), 49.34 (C-4), 82.37 (C-5), 36.59 (C-6), 40.68 (C-7), 30.82 (C-8), 26.61 (C-9), 17.00 (C-10), 151.66 (C-11), 129.56 (C-12), 116.44 (C-13), 149.93 (C-14), 115.36 (C-15), 120.48 (C-16).

1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]-гепт-2-ил-4-[(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)окси]фениловый эфир 131a (смесь диастереомеров). ИК (cm^{-1} , KBr): 1246 с. (асимм. ν =C-O-C), 1066 с. (симм. ν =C-O-C), 822 (δ CH 1,4-замещенного бенз. кольца). В ЯМР ^1H спектре смеси диастереомеров **131a** наблюдались сигналы мажорного компонента: 1.39 с, 1.51 с, 1.58 с (CH_3 -8, CH_3 -9, CH_3 -10), 4.47 д.д. (1H-2, 6.7 и 3.4 Гц) и минорного компонента 1.40 с, 1.52 с, 1.58 с (CH_3 -8, CH_3 -9, CH_3 -10), 4.57 д.д. (1H-2, 5.2 и 4.9 Гц), остальные сигналы протонов этих диастереомеров неразличимы. Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 49.15 (C-1, C-1'), 84.99 (C-2) и 84.31 (C-2'), 39.45 (C-3) и 39.51 (C-3'), 45.26 (C-4, C-4'), 27.38 (C-5, C-5'), 34.23 (C-6, C-6'), 46.93 (C-7) и 46.99 (C-7'), 20.33 (C-8, C-8'), 20.15 (C-9, C-9'), 11.83 (C-10, C-10'), 151.76 (C-11, C-11'), 129.28 (C-12, C-12'), 116.11 (C-13, C-13'), 151.76 (C-14, C-14'), 115.34 (C-15) и 115.27 (C-15'), 119.95 (C-16, C-16').

Хинон **132a**. ИК спектр (cm^{-1} , KBr): 1654 с. (ν C=O), 1238 и 1126 (асимм. и симм. ν C-O), 1612 ср. (ν C=C), 942 две полосы (δ CH).

Спектр ЯМР ^{13}C **132a** (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 50.71 (C-1), 44.45 (C-2), 33.10 (C-3), 44.33 (C-4), 27.49 (C-5), 39.43 (C-6), 50.63 (C-7), 21.08 (C-8), 19.81 (C-9), 13.92 (C-10), 188.35 (C-11), 151.76 (C-12), 132.34 (C-13), 188.35 (C-14), 151.76 (C-15), 133.03 (C-16).

Спектр ЯМР ^{13}C **132b** (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 49.57 (C-1), 39.43 (C-2), 48.57 (C-3), 50.29 (C-4), 39.97 (C-5), 32.95 (C-6), 31.88 (C-7), 24.70 (C-8), 27.49 (C-9), 16.17

(C-10), 188.25 (C-11), 152.18 (C-12), 130.11 (C-13), 188.20 (C-14), 152.36 (C-15), 130.17 (C-16).

Спектр ЯМР ^{13}C **132d** (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 40.01 (C-1) и 50.02 (C-1'), 45.25 (C-2') и 39.81 (C-2), 33.29 (C-3) и 48.60 (C-3'), 45.25 (C-4) и 50.16 (C-4'), 27.49 (C-5) и 45.50 (C-5'), 39.43 (C-6) и 33.99 (C-6'), 48.74 (C-7) и 32.00 (C-7'), 21.08 (C-8) и 25.81 (C-8'), 19.96 (C-9) и 29.30 (C-9'), 14.12 (C-10) и 16.17 (C-10'), 188.67 (C-11), 152.48 (C-12), 133.56 (C-13), 188.97 (C-14), 152.24 (C-15), 131.56 (C-16).

3.5.1 Алкилирование пирокатехина камфеном в присутствии кислотных катализаторов

Масса катализатора в случае использования сульфокислотных катионитов фибан К-1, К-4 и Х-1 составляла 10% по отношению к массе исходного пирокатехина; монтмориллонит KSF брали в массовом отношении 1:1 относительно количества исходного пирокатехина. Рассчитанные количества пирокатехина, камфена и катализатора нагревали при заданной температуре в двугорлой колбе, снабженной термометром и обратным холодильником. Реакцию вели либо в среде органического растворителя, либо в расплаве. Условия реакции представлены в таблице 8.

По окончании реакции реакционную смесь растворяли в диэтиловом эфире, отфильтровывали от катализатора и разделение продуктов реакции проводили методом колоночной хроматографии. Структуру выделенных соединений устанавливали с использованием ЯМР спектральных методов исследования.

2-(1,7,7-Триметилбицикло-[2.2.1]гепт-экзо-2-илокси)фенол 134a.

Бесцветный порошок, т. пл. 72 °С. ИК спектр (табл. с КВг, $\nu/\text{см}^{-1}$): 3560 (νOH фенол), 1262-1060 ($\nu =\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1200 ($\nu \text{C}-\text{O}$ в фенолах), 1602, 1506 и 1458 (ν бензольного кольца), 744 с. и 826 (δCH , *орто*-замещение бензольного кольца), 1372 и 1394 (δ *гем*-диметильной группы). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.14 с (3H, CH_3 -10), 1.07 с (3H, CH_3 -9), 0.95 с (3H, CH_3 -8), 1.22-1.97 м (7 H, 1H-1, 2H-3, 2H-5, 2H-6), 4.15-4.18 м (1H, H-2), 5.62 с (1H, OH), 6.87-6.92 м (3H, 1H-13, 1H-15, 1H-16), 6.98 – 6.99 м (1H, H-14). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.25 (C-10), 20.13 (C-9), 11.87 (C-8), 47.0 (C-7), 39.48 (C-6), 27.16 (C-5), 45.12

(C-4), 34.08 (C-3), 85.57 (C-2), 49.21 (C-1), 146.09 (C-11), 144.75 (C-12), 114 (C-13), 120.85 (C-14), 119.88 (C-15), 112.16 (C-16).

Смесь моноэфиров 134b и 134c. Светло-коричневое масло. ИК спектр (тонкий слой, $\nu/\text{см}^{-1}$): 3556 (ν OH фенол), 1228 (ν C-O в фенолах), 1262 ср. (ν_{as} =C-O-C), 1032 (ν_{s} =C-O-C), 3064 (δ C-H бензольного кольца), 1602 и 1506 (ν C=C бензольного кольца), 742 и 828 (δ CH, *орто*-замещение бензольного кольца), 1392 и 1368 (δ *гем*-диметильной группы).

2-(2,2,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-илокси)фенол 134b. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.97 с, 0.98 с, 1.01 с (9H, CH_3 -8, CH_3 -9, CH_3 -10), 1.20-2.37 м (7 H, 1H-1, 2H-3, 2H-5, 2H-6), 4.29-4.32 м (1H, H-5), 5.68 с (1H, OH), 6.87– 6.92 м, 6.98 – 6.99 м (4H, 1H-13, 1H-14, 1H-15, H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.7 (C-10), 27.17 (C-9), 24.34 (C-8), 32.58 (C-7), 34.74 (C-6), 81.02 (C-5), 50.89 (C-4), 43.21 (C-3), 38.85 (C-2), 48.23 (C-1), 146.12 (C-11), 144.07 (C-12), 114.38 (C-13), 121.02 (C-14), 119.9 (C-15), 112.07 (C-16).

2-(2,2,4-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-илокси)фенол 134c. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.86 с, 0.96 с, 1.10 с (9H, CH_3 -8, CH_3 -9, CH_3 -10); 1. 20-2.37 м (7 H, 1H-1, 2H-3, 2H-5, 2H-6), 4.43-4.57 м (1H, H-5); 5.74 с (1H, OH), 6.87– 6.92 м, 6.98 – 6.99 м (4H, 1H-13, 1H-14, 1H-15, H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 11.09 (C-10); 14.09 (C-9); 21.17 (C-8); 30.29 (C-7); 34.11 (C-6); 75.27 (C-5); 36.23 (C-4); 31.88 (C-3); 36.22 (C-2); 48.23 (C-1); 146.07 (C-11); 144.7 (C-12); 114.38 (C-13); 120.89 (C-14); 119.32 (C-15); 112.28 (C-16).

3-(1,7,7-Триметилбицикло-[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)бенз-1,2-диол 135a. Порошок беж. цвета, т.пл. 112 °С. ИК спектр (табл. с KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 3528 и 3444 (ν OH в феноле), 1182 (ν C-O в фенолах), 1288 (δ OH), 3040 (ν C-H бензольного ядра), 1626 и 1594 (ν C=C бензольного кольца), 740 и 780 (δ CH, *орто*-замещение бензольного кольца), 1392 и 1378 (δ *гем*-диметильной группы). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.82 с (3H, CH_3 -10), 0.87 с (3H, CH_3 -9), 0.92 с (3H, CH_3 -8), 1.33 -1.53 м (2H, H-6), 1.60-1.72 м (2H, H-5), 1.87-1.93 м (2H, H-3), 2.16-2.25 м (1H, H-4), 3.14 т (1H, H-2, $J = 6$ Гц), 5.3 и 5.16 с (по 1H, OH $\times$ 2), 6.71 с (1H, H-16), 6.93-6.95 м (2H, 1H-14, 1H-15). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.38 (C-10), 20.27 (C-9), 21.37 (C-8), 47.94 (C-7), 34.1 (C-6), 27.5 (C-5), 45.55 (C-4), 39.97

(C-3), 45.63 (C-2), 49.91 (C-1), 130.49 (C-11), 142.63 (C-12), 143.15 (C-13), 112.5 (C-14), 120.47 (C-15), 119.32 (C-16).

3-(2,2,3-Триметилбицикло-[2.2.1]гепт-экзо--5-ил)бенз-1,2-диол 135b.

Темно-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.92 с (3H, CH_3 -10), 0.94 с (3H, CH_3 -9), 1.08 с (3H, CH_3 -8), 2.91 т (1H, H-5, $J = 6$ Гц), 5.24 и 5.18 с (по 1H, OH $\times$ 2), 1.35-1.49 м (3H, 2H-6, 1H-7), 1.63-1.88 м (3H, 1H-7, 1H-1, 1H-4), 2.17-2.34 м (2H, 1H-3, 1H-2), 6.71-6.95 м (3H, 1H-14, 1H-15, 1H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.2 (C-10), 27.6 (C-9), 24.8 (C-8), 33.5 (C-7), 40.7 (C-6), 32.6 (C-5), 50.9 (C-4), 39.6 (C-3), 48.8 (C-2), 49.7 (C-1), 134 (C-11), 141.4 (C-12), 143.1 (C-13), 112 (C-14), 120 (C-15), 118 (C-16).

3-(2,2,4-Триметилбицикло-[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)бенз-1,2-диол 135с. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.84 с (3H, CH_3 -9), 0.9 с (3H, CH_3 -8), 1.13 с (3H, CH_3 -10), 1.35-1.50 м (2H, H-3, H-7), 1.61-1.75 м (3H, H-1, H-3, H-7), 1.79-1.98 м (1H, H-6), 2.15-2.38 м (1H, H-6), 2.7 уш.т (1H, H-5), 5.2 с (2OH), 6.6-6.7 м (3H, H-13, H-14, H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 11.09 (C-10), 14.09 (C-9), 24.34 (C-8), 30.30 (C-6), 34.11 (C-7), 39.21 (C-2), 40.93 (C-5), 45.68 (C-3), 39.60 (C-2), 48.87 (C-1), 51.00 (C-4), 143.21 (C-13), 142.8 (C-12), 130.00 (C-11), 118.23 (C-14), 116.51 (C-15), 111.05 (C-16).

3-(1,4,7-триметилбицикло-[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)бенз-1,2-диол 135d. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 0.73 с (3H, CH_3 -9), 0.74 д (3H, CH_3 -8, J 6 Гц), 1.06 с (3H, CH_3 -10), 1.35-1.50 м (2H, H-3, H-7), 1.61-1.75 м (3H, H-1, H-3, H-7), 1.79-1.98 м (1H, H-6), 2.15-2.38 м (1H, H-6), 2.7 т (1H, H-5), 5.2 с (2OH), 6.6-6.7 м (3H, H-13, H-14, H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.30 (C-10), 17.16 (C-9), 19.02 (C-8), 30.296 (C-6), 34.114 (C-7), 39.215 (C-2), 40.93 (C-5), 45.68 (C-3), 39.60 (C-2), 48.87 (C-1), 51.00 (C-4), 142.58 (C-13), 141.31 (C-12), 129.96 (C-11), 118.74 (C-14), 116.65 (C-15), 111.23 (C-16).

4-(1,7,7-Триметилбицикло-[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)бенз-1,2-диол 136a.

Коричневый порошок, т.пл. 116 °С. ИК спектр (табл. с KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 3452 (νOH , межмолекулярная водородная связь), 1260 (ν C-O в фенолах) и 1278 (δ OH), 1608 и 1528 (ν C=C бензольного кольца), 816 (δ CH, *пара*-замещение бензольного кольца), 884 (1,2,4-замещение бензольного кольца). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.72 с (3H, CH_3 -10), 0.83 с (3H, CH_3 -9), 0.85 с (3H, CH_3 -8), 1.33-1.55 м

(2H, H-6), 1.57-1.63 м (2H, H-5), 1.76-1.86 , (2H, H-3), 2.15-2.21 м (1H, H-4), 2.79 т (1H, H-2, $J = 6$ Гц), 5.4 и 5.43 с (по 1H, OH×2), 6.78 с (1H, H-12), 6.83 д (1H, H-15, $J = 6$ Гц), 6.88 д (1H, H-16, $J = 6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.09 (C-10), 20.37 (C-9), 21.37 (C-8), 27.40 (C-5), 34.05 (C-6), 39.97 (C-3), 45.54 (C-4), 45.63 (C-2), 47.94 (C-7), 49.90 (C-1), 112.52 (C-12), 119.31 (C-16), 120.47 (C-15), 130.49 (C-11), 142.63 (C-13), 143.15 (C-14).

4-(2,2,3-Триметилбицикло-[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)бенз-1,2-диол 136b. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.90 д (3H, CH_3 -10, J 6 Гц), 1.05 с (6H, CH_3 -9, CH_3 -8), 1.32-1.39 м (2H, H-6, H-7), 1.69-1.90 м (3H, H-7, H-1, H-4), 2.16-2.24 м (2H, H-3, H-6), 2.7 т (1H, H-5), 5.65 с (2OH), 6.68-6.93 м (3H, H-12, H-15, H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.28 (C-10), 24.84 (C-8), 27.56 (C-9), 32.00 (C-5), 33.42 (C-7), 39.46 (C-3), 40.54 (C-6), 49.03 (C-1), 49.73 (C-4), 49.50 (C-2), 114.38 (C-15), 115.25 (C-16), 119.41 (C-12), 140.98 (C-11), 141.28 (C-13), 143.27 (C-14).

3,6-Ди-(1,7,7-Триметилбицикло-[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)бенз-1,2-хинон 137a. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.85-0.91 м (18H, CH_3 -10, CH_3 -10', CH_3 -9, CH_3 -9', CH_3 -8, CH_3 -8'), 1.28 м (6H, 2H-6, 2H-6', H-5, H-5'), 1.48-1.52 м (2H, H-5, H-5'), 1.71-1.83 м (6H, 2H-3, 2H-3', H-4, H-4'), 2.97 т (2H, H-2, H-2', J 6 Гц), 6.78-6.85 м (2H, H-15, H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.00 (C-10, C-10'), 19.91, 19.93 (C-9, C-9'), 20.11 (C-8, C-8'), 27.31 (C-5, C-5'), 33.19, 33.28 (C-6, C-6'), 39.32 (C-3, C-3'), 44.89 (C-4, C-4'), 45.39 (C-2, C-2'), 48.39 (C-7, C-7'), 50.7 (C-1, C-1'), 134.62, 134.78 (C-15, C-16), 144.07, 144.39 (C-11, C-14), 182.99 (C-12, C-13).

3,6-Ди-(2,2,3-Триметилбицикло-[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)бенз-1,2-хинон 137b. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.76-1.04 д (6H, CH_3 -10, CH_3 -10'), 0.88 с, 1.04 с (12H, CH_3 -8, CH_3 -8', CH_3 -9, CH_3 -9'), 1.10-1.15 м (2H, H-1, H-1'), 1.20-1.35 м (2H, H-7, H-7'), 1.48-1.52 м (4H, H-7, H-7', H-3, H-3'), 1.71-1.96 м (4H, 2H-6, 2H-6'), 2.05-2.13 м (2H, H-4, H-4'), 2.70 м (2H, H-5, H-5'), 6.65-6.75 м (2H, H-15, H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.18 (C-10, C-10'), 24.74 (C-8, C-8'), 27.50 (C-9, C-9'), 29.70 (C-6, C-6'), 31.07, 31.86 (C-7, C-7'), 40.22 (C-5, C-5'), 39.50 (C-3, C-3'), 50.15, 50.72 (C-4, C-4'), 48.41, 49.55 (C-1, C-1'), 39.33 (C-2, C-2'), 131.98, 132.18 (C-15, C-16), 145.44 (C-14, C-11), 182.00 (C-12, C-13).

2-(1,7,7-Триметилбицикло-[2.2.1]гептан-экзо-2-ил)-6-(1,7,7-триметилбицикло-фенол[2.2.1]гептан-экзо-2-илокси)фенол 138. Бесцветный порошок, т. пл. 136 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.83 с (3Н, CH_3 -10'), 0.88 с (3Н, CH_3 -9'), 0.94 с (3Н, CH_3 -8'), 0.95 с (3Н, CH_3 -10), 1.03 с (3Н, CH_3 -9), 1.07 с (3Н, CH_3 -8), 1.03-1.14 м (4Н, Н-6, Н-5, Н-6', Н-5') , 1.31-1.45 м (4Н, Н-4, Н-6', Н-6, Н-4') , 1.64-1.67 м (4Н, Н-3, Н-5, Н-3', Н-5') , 1.85-1.91 м (2Н, Н-3, Н-3'), 3.32 т (1Н, Н-2', J 6 Гц), 4.10-4.19 м (1Н, Н-2), 5.86 с (1Н, ОН), 6.70 д (1Н, Н-16, J 9 Гц), 6.79 т (1Н, Н-15, J 9 Гц), 6.96 д (1Н, Н-14, J 9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.31 (С-10, С-10'), 20.36 (С-8, С-8'), 21.43 (С-9, С-9'), 27.55 (С-5, С-5'), 34.24 (С-6, С-6'), 39.80 (С-3, С-3'), 45.29 (С-4), 47.00 (С-2', С-4'), 47.82 (С-1'), 49.32 (С-7), 48.08 (С-1), 50.00 (С-7'), 85.71 (С-2), 109.54 (С-16), 118.26 (С-14), 120.15 (С-15), 129.73 (С-13), 145.32 (С-11), 147.11 (С-12).

2-(2,2,3-Триметилбицикло-[2.2.1]гептан-экзо-5-ил)-6-(1,7,7-триметилбицикло-фенол[2.2.1]гептан-экзо-2-илокси)фенол 139. Бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.87 д (3Н, CH_3 -10', J 6 Гц), 1.06 д (6Н, CH_3 -8', CH_3 -9', J 6 Гц), 1.09 с (6Н, CH_3 -8, CH_3 -9), 1.16 с (3Н, CH_3 -10), 1.18-1.22 м (3Н, Н-6, Н-5, Н-7'), 1.46-1.49 м (7Н, Н-6, Н-6', Н-5, Н-1', Н-7', Н-3', Н-4), 1.67-1.69 м (1Н, Н-3), 1.70-1.94 м (3Н, Н-3, Н-6', Н-4'), 3.11 т (1Н, Н-5', J 6 Гц), 4.10-4.21 м (1Н, Н-2), 5.81 с (1Н, ОН), 6.73 д (1Н, Н-16, J 9 Гц), 6.82 д (1Н, Н-15, J 9 Гц), 7.00 д (1Н, Н-14, J 9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.03 (С-10), 16.01 (С-10'), 20.38 (С-8), 20.79 (С-9), 24.49 (С-8'), 27.73 (С-9'), 30.36 (С-5), 32.04 (С-7'), 32.68 (С-4'), 33.67 (С-6'), 34.27 (С-6), 39.57 (С-3), 39.83 (С-5'), 40.66 (С-4), 45.88 (С-1), 47.21 (С-2', С-3'), 49.65 (С-7), 49.81 (С-1'), 85.78 (С-2), 109.33 (С-16), 118.17 (С-14), 118.81 (С-15), 133.56 (С-13), 143.72 (С-11), 144.46 (С-12).

3,6-Ди-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)бенз-1,2-диол 140а. Маслообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.84 с (6Н, CH_3 -10, CH_3 -10'), 0.90 с (6Н, CH_3 -9, CH_3 -9'), 1.26 с (6Н, CH_3 -8, CH_3 -8'), 3.04 т (2Н, Н-2, Н-2', J 6 Гц), 4.65 с (по 1Н, 2ОН), 1.39-1.48 м (6Н, Н-4, Н-4', Н-5, Н-5', Н-6, Н-6'), 1.55-1.68 м (6Н, Н-3, Н-3', Н-5, Н-5', Н-6, Н-6'), 1.84-1.85 м (2Н, Н-3, Н-3'), 6.71-6.95 м (2Н, Н-15, Н-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 12.43 (С-10, С-10'), 20.61 (С-9, С-9'), 21.45 (С-8, С-8'), 27.59 (С-5, С-5'), 34.38 (С-6, С-6'), 40.11 (С-3, С-3'), 45.53 (С-2, С-2'), 46.13 (С-4, С-4'), 48.84 (С-1, С-1'), 49.93

(C-7, C-7'), 113.85, 120.81 (C-15, C-16), 128.95, 134.00 (C-11, C-14), 141.01, 141.97 (C-12, C-13).

3,6-Ди-(2,2,3-триметилбицикло-[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)бенз-1,2-диол 140b.

Маслообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.92 д (6H, CH_3 -10, CH_3 -10', J 6 Гц), 0.94 с (6H, CH_3 -9, CH_3 -9'), 1.08 с (6H, CH_3 -8, CH_3 -8'), 2.91 т (2H, H-5, H-5', J 6 Гц), 5.24, 5.18 с (по 1H, 2OH), 1.35-1.49 м (4H, H-6, H-6', H-7, H-7'), 1.63-1.88 м (6H, H-7, H-7', H-1, H-1', H-4, H-4'), 2.17-2.34 м (2H, H-3, H-3'), 6.71-6.95 м (2H, H-15, H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 16.2 (C-10, C-10'), 27.6 (C-9, C-9'), 24.8 (C-8, C-8'), 33.5 (C-7, C-7'), 40.7 (C-6, C-6'), 32.6 (C-5, C-5'), 50.9 (C-4, C-4'), 39.6 (C-3, C-3'), 48.8 (C-2, C-2'), 49.7 (C-1, C-1'), 116.61 (C-15, C-16), 130.80 (C-11, C-14), 141.45 (C-12, C-13).

3,6-Ди(2,2,4-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)бенз-1,2-диол 140с.

Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.03 с (6H, CH_3 -9, CH_3 -9'), 1.06 с (6H, CH_3 -8, CH_3 -8'), 1.26 с (6H, CH_3 -10, CH_3 -10'), 1.25-1.43 м (4H, H-3, H-3', H-7, H-7'), 1.50-1.71 м (2H, H-6, H-6'), 1.75-1.85 м (6H, H-1, H-1', H-3, H-3', H-7, H-7'), 2.15-2.4 м (2H, H-6, H-6'), 2,7 т (2H, H-5, H-5'), 5.00 с (по 1H, 2OH), 6.65 с (2H, H-15, H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 17.00 (C-10, C-10'), 26.78 (C-9, C-9'), 28.98 (C-8, C-8'), 33.00 (C-6, C-6'), 33.49 (C-7, C-7'), 39.64 (C-2, C-2'), 40.76 (C-5, C-5'), 45.29 (C-3, C-3'), 39.64 (C-2, C-2'), 49.77 (C-1, C-1'), 51.04 (C-4, C-4'), 143.00 (C-12, C-13), 132 (C-11, C-14), 110.99 (C-15, C-16).

3,6-Ди-(1,4,7-анти-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)бенз-1,2-диол

140d. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 0.6 с (6H, CH_3 -9, CH_3 -9'), 0.80 с (6H, CH_3 -8, CH_3 -8'), 1.05 с (6H, CH_3 -10, CH_3 -10'), 1.35-1.75 м (8H, 2H-5, 2H-5', 2H-6, 2H-6'), 1.8-1.95 м (2H, 2H-3, 2H-3'), 2.00 м (2H, H-7, H-7'), 2.15-2.48 м (2H, H-2, H-2'), 5.13, 5.29 с (по 1H, 2OH), 6.7-6.85 м (2H, H-14, H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.36 (C8, C8'), 17.16 (C9, C9'), 19.02 (C10, C10'), 34.45 (C5, C5'), 37.73 (C6, C6'), 45.12 (C4, C4'), 46.55 (C3, C3'), 49.04 (C7, C7'), 50.00 (C1, C1'), 51.06 (C2, C2'), 139.43(C11, C14), 140.63 (C12, C13), 112.59 (C15, C16).

Смесь моноэфиров резорцина 146a, 146b и 146с. Оранжевое масло. ИК спектр (тонкий слой, $\nu/\text{см}^{-1}$): 3412 (νOH фенол), 1152 ($\nu_{\text{as}} = \text{C-O-C}$), 1600-1506 ($\nu\text{C}=\text{C}$ бензольного кольца), 1384-1390 (δ *гем*-диметильной группы), 784 (три смежных атома водорода).

3-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-илокси)фенол 146a. Вязкое коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.98 с (3H, CH_3 -10), 1.03 с (3H, CH_3 -9), 1.10 с (3H, CH_3 -8), 1.28–1.33 м (2H, H-5, H-6), 1.61–1.69 м (3H, H-4, H-5, H-6), 1.80–1.88 м (2H, H-3), 4.05 дд (1H, H-2, J 3.9, 3.0 Гц), 5.51 с (1H, OH), 6.35 с (1H, H-12), 6.36–6.52 м (2H, H-14, H-16), 7.11–7.20 м (1H, H-15). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 11.83 (C-10); 20.16 (C-9), 20.37 (C-8), 27.40 (C-5), 34.24 (C-6), 39.53 (C-3), 43.96 (C-4), 47.03 (C-1), 49.33 (C-7), 84.60 (C-2), 102.92 (C-12), 107.19 (C-14), 108.12 (C-16), 128.68 (C-15), 156.63 (C-11), 159.42 (C-13).

3-(2,2,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-илокси)фенол 146b. Вязкое коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.91 с (6H, CH_3 -9, CH_3 -8), 0.88 д (3H, CH_3 -10, J 5.5 Гц), 1.50–1.56 м (3H, H-3, H-6, H-7), 1.80–1.93 м (1H, H-1), 1.97–1.99 м (1H, H-4), 2.28–2.32 м (1H, H-3), 3.37–3.38 м (1H, H-5), 5.51 с (1H, OH), 6.35 с (1H, H-12), 6.36–6.52 м (2H, H-14, H-16), 7.11–7.20 м (1H, H-15). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.43 (C-10), 27.85 (C-9), 24.99 (C-8), 33.63 (C-7), 39.49 (C-4), 40.09 (C-1), 48.65 (C-3), 49.33 (C-2), 50.6 (C-6), 79.80 (C-5), 102.92 (C-12), 107.19 (C-14), 108.12 (C-16), 128.68 (C-15), 156.63 (C-11), 159.42 (C-13).

3-(2,2,4-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-илокси)фенол 146c
охарактеризован из смеси, содержащей эфиры (**134a,b**). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.93 с (3H, CH_3 -10), 0.91 с (3H, CH_3 -9), 0.89 с (3H, CH_3 -8), 3.95 дд (1H, H-5, J 3.9, 3.3 Гц), 4.99 с (1H, OH), 6.35 с (1H, H-12), 6.36–6.52 м (2H, H-14, H-16), 7.14 т (1H, H-15). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.13 (C-10), 24.99 (C-9), 27.34 (C-8), 29.68 (C-4), 29.68 (C-7), 33.86 (C-6), 35.19 (C-3), 37.24 (C-2), 49.33 (C-1), 86.22 (C-5), 102.92 (C-12), 107.19 (C-14), 108.12 (C-16), 128.68 (C-15), 156.63 (C-11), 159.42 (C-13).

2-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-5-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-илокси)фенол 147. Коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.82 с (3H, CH_3 -10), 0.87 с (3H, CH_3 -9), 0.89 с (3H, CH_3 -10'), 0.90 с (3H, CH_3 -8), 1.01 с/1.02 с (3H, CH_3 -9', два диастереомера), 1.08 с/1.10 с (3H, CH_3 -8', два диастереомера), 1.23–1.28 м (4H, H-6, H-6', H-5, H-5'), 1.62–1.66 м (5H, H-6, H-6', H-5, H-5', H-4'), 1.79–1.87 м (4H, H-3, H-3'), 2.20–2.26 м (1H, H-4), 3.00–3.07 м (1H, H-2), 4.00–4.07 м (1H, H-2'), 4.79 с (1H,

ОН), 6.35 с/6.36 с (1H, H-13, два диастереомера), 6.43 д/6.45 д (1H, H-15, J 2.3/1.9 Гц, два диастереомера), 7.16 д (1H, H-16, J 9.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ_{C} , м. д.): 11.79 (C-10'), 12.40 (C-10), 20.15 (C-9'), 20.24 (C-9), 20.35 (C-8'), 21.46 (C-8), 27.40 (C-5'), 27.54 (C-5), 34.09 (C-3'), 34.24 (C-3), 39.64 (C-6'), 39.93 (C-6), 45.10/45.14 (C-2, два диастереомера), 45.33 (C-4'), 45.58 (C-4), 46.99 (C-1), 47.94 (C-1'), 49.17 (C-7'), 49.54 (C-7), 84.42/84.50 (C-2', два диастереомера), 102.55/102.90 (C-13, два диастереомера), 106.54/107.08 (C-15, два диастереомера), 120.98 (C-11), 128.49/128.53 (C-16), 155.48 (C-12), 156.88 (C-14).

4-(1,7,7-Триметилбицикло-[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)бенз-1,3-диол 142a. Вязкое коричневое масло. ИК спектр (тонкий слой, $\nu/\text{см}^{-1}$): 3356 (νOH фенол), 1286 (δ ОН фенол), 1624 и 1524 (ν C=C бензольного кольца), 936 и 846 (δ СН, 1,3,5-замещение бензольного кольца), 1390 и 1360 (δ *гем*-диметильной группы). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.77 с (3H, CH_3 -10), 0.82 с (3H, CH_3 -9), 0.86 с (3H, CH_3 -8), 1.45-1.48 м (1H, H-6), 1.59-1.71 м (4H, H-3, 2H-5, H-6), 1.86-1.88 м (1H, H-3), 2.15-2.23 м (1H, H-4), 2.95 т (1H, H-2, J 6 Гц), 5.05 с и 5.29 с (2H, $\text{OH}\times 2$), 6.35 с (1H, H-13), 6.41 д (1H, H-15, J 8.4 Гц), 7.17 д (1H, H-16, J 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.34 (C-10), 20.18 (C-9), 21.45 (C-8), 27.47 (C-5), 33.38 (C-3), 39.81 (C-6), 45.01 (C-2), 45.58 (C-4), 49.51 (C-7), 47.92 (C-1), 102.68 (C-13), 106.93 (C-15), 121.86 (C-11), 128.87 (C-16), 154.30 (C-12), 155.70 (C-14).

4-(2,2,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)бенз-1,3-диол 142b. Коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.86 д (3H, CH_3 -10, J 9.0 Гц), 0.90 с (3H, CH_3 -9), 0.96 с (3H, CH_3 -8), 1.50-1.56 м (3H, 1H-3, 1H-6, 1H-7); 1.81-1.94 м (2H, 1H-1, 1H-7), 1.97 с (1H-4), 2.28-2.32 м (1H-6), 2.78 уш.т (1H-5), 5.0 с и 5.29 с (по 1H, $\text{OH}\times 2$), 6.35 с (1H, 1H-13), 6.38-6.46 м (1H-15), 7.01-7.12 м (1H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.23 (C-10), 24.61 (C-9), 27.61 (C-8), 32.56 (C-6), 33.38 (C-7), 39.87 (C-2), 40.06 (C-5), 48.79 (C-3), 49.78 (C-1), 51.01 (C-4), 102.92 (C-16), 107.11 (C-15), 124.49 (C-11), 126.56 (C-13), 151.69 (C-12), 154.70 (C-14).

2-(2,2,3-Триметилбицикло-[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)бенз-1,3-диол 143b. Вязкое коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.90 д (3H, CH_3 -10, J 6.6 Гц), 0.92 с (3H, CH_3 -8), 1.11 с (3H, CH_3 -9), 1.39–1.41 м (1H, 1H-3), 1.55–

1.87 м (4Н, 1Н-1, 1Н-6, 2Н-7), 2.27-2.35 м (2Н, 1Н-4, 1Н-6), 3.11 т (1Н, Н-5, J 8.1 Гц), 4.88 с (2Н, ОН×2), 6.36 д (2Н, 1Н-13, 1Н-15, J 7.8 Гц), 6.91 т (1Н, Н-14, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 16.45 (С-10), 25.02 (С-8), 27.88 (С-9), 33.69 (С-6), 35.23 (С-7), 39.89 (С-2), 40.44 (С-5), 49.42 (С--1), 50.50 (С-3), 50.64 (С-4), 108.82 (С-13, С-15), 118.87 (С-11), 126.55 (С-14), 154.65 (С-12, С-16), что соответствует литературным данным [225].

2-(1,7,7-Триметилбицикло-[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-4-(2,2,3-триметилбицикло-[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)бенз-1,3-диол 144. Вязкое коричневое масло. ИК спектр (тонкий слой, $\nu/\text{см}^{-1}$): 3624 и 3436 ($\nu\text{ОН}$ фенол), 1286 ($\delta\text{ОН}$ фенол), 1646 и 1614 ($\nu\text{C}=\text{C}$ бензольного кольца), 1392 и 1376 (δ *гем*-диметильной группы), 1084 и 1376 (1,2,3-замещение), 950 (1,2,4-замещение). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.78 с (3Н, CH_3 -10'), 0.84 с (3Н, CH_3 -9'), 0.87 с (3Н, CH_3 -8'), 0.92 уш. д (3Н, CH_3 -10), 0.94 уш. с (3Н, CH_3 -8), 1.08 с (3Н, CH_3 -9), 1.18–1.42 м (3Н, Н-5', Н-6', Н-3), 1.51–1.64 м (3Н, Н-6', Н-6, Н-3'), 1.68–1.94 м (5Н, Н-5', Н-7, Н-4', Н-1), 2.10–2.20 м (2Н, Н-6, Н-3'), 2.26–2.38 м (1Н, Н-4), 2.91 уш. т (1Н, Н-2'), 3.02–3.08 м (1Н, Н-5), 4.85 уш. с (1Н, ОН), 5.01 уш. с и 5.03 уш. с (1Н, ОН, два диастереомера), 6.27 д/6.29 д (1Н, Н-15, J 8.5/8.5 Гц, два диастереомера), 6.94 д (1Н, Н-16, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 12.33 (С-10'), 16.45 (С-10), 20.15 (С-9'), 21.43 (С-8'), 24.98 (С-8), 27.82 (С-5'), 27.87 (С-8), 33.94 (С-6), 34.21/3.27 (С-3', два диастереомера), 35.39 (С-7), 39.61 (С-2), 40.03 (С-6'), 41.02/41.09 (С-5, два диастереомера), 45.46 (С-2'), 45.78 (С-4'), 48.03 (С-7', С-1'), 49.28/49.34 (С-1, два диастереомера), 50.41/50.43 (С-3, два диастереомера), 50.56/50.62 (С-4, два диастереомера), 107.54/107.59 (С-16, два диастереомера), 125.17 (С-16), 118.21 (С-11), 121.49 (С-13), 151.98, 153.69 (С-12, С-14).

4,6-Ди-(1,7,7-Триметилбицикло-[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)бенз-1,3-диол 145, смесь диастереомеров. Индивидуальные диастереомеры получены перекристаллизацией из гексана.

рац-145. Светло-коричневый порошок, т.пл. 207–209°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.80 с (6Н, CH_3 -10, CH_3 -10'), 0.87 с (6Н, CH_3 -9, CH_3 -9'), 0.91 с (6Н, CH_3 -8, CH_3 -8'), 1.33–1.46 м (4Н, 2Н-6, 2Н-6'), 1.61–1.68 м (4Н, 2Н-5, 2Н-5'), 1.87–1.91 м (4Н, 2Н-3, 2Н-3'), 2.14–2.21 м (2Н, Н-4, Н-4'), 3.02 т (2Н, Н-2, Н-2', J

8.7 Гц), 4.58 с (2Н, ОН×2), 6.31 с (1Н, Н-13), 7.23 с (1Н, Н-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 12.46 (C-10, C-10'), 20.25 (C-9, C-9'), 21.50 (C-8, C-8'), 27.56 (C-5, C-5'), 34.26 (C-3, C-3'), 40.07 (C-6, C-6'), 45.47 (C-2, C-2'), 45.58 (C-4, C-4'), 47.90 (C-1, C-1'), 49.54 (C-7, C-7'), 102.49 (C-13), 120.39 (C-11, C-15), 127.96 (C-16), 152.89 (C-12, C-14).

мезо-145. Светло-коричневый порошок, т.пл. 190–193°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.82 с (6Н, CH_3 -10, CH_3 -10'), 0.87 с (6Н, CH_3 -9, CH_3 -9'), 0.88 с (6Н, CH_3 -8, CH_3 -8'), 1.37–1.47 м (4Н, 2Н-6, 2Н-6'), 1.62–1.66 м (4Н, 2Н-5, 2Н-5'), 1.86–1.89 м (4Н, 2Н-3, 2Н-3'), 2.17–2.23 м (2Н, Н-4, Н-4'), 3.04 т (2Н, Н-2, Н-2', J 8.7 Гц), 4.63 с (2Н, ОН×2), 6.31 с (1Н, Н-13), 7.19 с (1Н, Н-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 12.45 (C-10, C-10'), 20.40 (C-9, C-9'), 21.33 (C-8, C-8'), 27.49 (C-5, C-5'), 34.17 (C-3, C-3'), 40.06 (C-6, C-6'), 45.43 (C-2, C-2'), 45.56 (C-4, C-4'), 47.76 (C-1, C-1'), 49.46 (C-7, C-7'), 102.60 (C-13), 120.65 (C-11, C-15), 127.41 (C-16), 153.01 (C-12, C-14).

Сложный эфир рац-254. В двугорлую круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещали 0.038 г (0.1 ммоль) соединения *рац-145*, растворенного в 3 мл толуола, 0.065 г (0.3 ммоль) 4-бромбензоилхлорида, 0.04 мл (0.3 ммоль) Et_3N и 0.0012 г (0.01 ммоль) DMAP. Смесь кипятили при перемешивании в токе аргона 0.5 ч. По окончании реакции избыток растворителя упаривали, продукт реакции очищали методом колоночной хроматографии (элюент – бензол).

4,6-Бис{(1R*,2S*,4S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-1,3-фенилен бис(4-бромбензоат) рац-254. Выход 0.069 г (93%). Бесцветный порошок, т.пл. 206–209°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1742 (C=O сложный эфир), 1256 (C–O), 1171, 1094, 1072 (–C(O)O–), 1011 (C–Br). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.85 с, 0.86 с, 0.92 с (по 6Н, CH_3 -8, CH_3 -8', CH_3 -9, CH_3 -9', CH_3 -10, CH_3 -10'), 1.10–1.28 м (4Н, Н-5, Н-5', Н-6, Н-6'), 1.50–1.67 м (4Н, Н-3, Н-3', Н-6, Н-6'), 1.73–1.86 м (4Н, Н-4, Н-4', Н-5, Н-5'), 2.10–2.19 м (2Н, Н-3, Н-3'), 3.01 т (2Н, Н-2, Н-2', J 8.8 Гц), 7.06 с и 7.57 с (по 1Н, Н-13, Н-16), 7.68 д (4Н, Н-19, Н-19' Н-19'', Н-19''', J 8.6 Гц), 8.07 д (4Н, Н-20, Н-20' Н-20'', Н-20''', J 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): δ_{C} , м. д.: 13.14 (C-10, C-10'), 20.55 и 21.42 (C-8, C-8', C-9, C-9'), 27.32 (C-5, C-5'), 34.53 (C-3, C-3'), 40.26 (C-6, C-6'), 45.47 (C-4, C-4'), 46.24 (C-2, C-2'), 47.98 (C-7,

C-7'), 50.04 (C-1, C-1'), 116.30, 128.32 (C-13, C-16), 128.35, 128.98 и 132.17 (C-11, C-15, C-18, C-18', C-21, C-21'), 131.56 и 132.09 (C-19, C-19', C-20, C-20', C-22, C-22', C-23, C-23'), 147.59 (C-12, C-14), 164.04 (C-17, C-17'). Найдено, %: С, 64.02; Н, 6.13. $C_{40}H_{44}Br_2O_4$. Вычислено, %: С, 64.18; Н, 5.92.

Рентгеноструктурный анализ соединения *рац-254*.

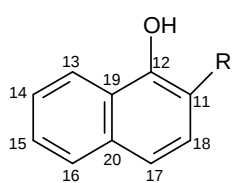
Монокристаллы соединения *рац-254*, пригодные для проведения рентгеноструктурного эксперимента, получены медленным испарением раствора этого соединения в системе растворителей гексан–этилацетат– Et_2O . Бесцветные пластинчатые кристаллы соединения *рац-254*, $C_{40}H_{44}Br_2O_4$ ($M = 748.57$) при 100K моноклинные, $a = 12.1240(9)$, $b = 16.9609(13)$, $c = 17.0689(13)$ Å, $\beta = 96.122(2)$, $V = 3489.9(5)$ Å³, пространственная группа $P2_1/n$, $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1.425$ г/см³. Экспериментальный набор 38256 отражений получен на дифрактометре Bruker SMART APEX2 CCD ($\lambda Mo-K_{\alpha}$ -излучение, $\theta_{\text{макс}} = 28^\circ$), используя монокристаллический образец размером 0.25×0.12×0.03 мм. Обработку исходного массива измеренных интенсивностей проводили по программам SAINT и SADABS, включенных в программный пакет APEX2 [377] с учетом поправки на поглощение. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по F_{hkl}^2 . Атомы водорода помещали в геометрически рассчитанные положения и уточняли с использованием модели *наездника* [$U_{iso}(H) = nU_{eq}(C,O)$, где $n = 1.5$ для атомов углерода метильных групп, $n = 1.2$ для остальных атомов С]. При уточнении использовалось 8410 независимых отражений ($R_{\text{int}} = 0.0703$). Сходимость уточнения по всем независимым отражениям $wR_2 = 0.0867$ [$R_1 = 0.0396$ по 6200 отражениям с $I > 2\sigma(I)$]. Все расчеты проводились на IBM PC с использованием программного комплекса SHELXTL [378]. Координаты атомов и температурные факторы депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC) № 827024.

3.6 Алкилирование 1-нафтола камфеном в присутствии $(PhO)_3Al$ и $(i-PrO)_3Al$ (общая методика)

В двугорлой колбе, снабженной обратным холодильником и термометром, нагревали до 160 °С 0.19 г (1.4 ммоль) фенола. Алюминиевую стружку (0.017 г (0.14 ммоль)) добавляли небольшими порциями. После полного растворения

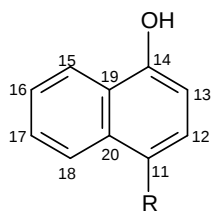
алюминия в феноле раствор охладили до 40 °С, после чего добавляли 2.0 г (14 ммоль) 1-нафтола и соответствующее количество (1, 2 или 0.5 эквивалента) камфена. Реакцию вели в токе аргона, поддерживая температуру расплава 160-170 °С в течение 6 часов и 100-110 °С – 15 часов. По окончании реакции реакцию смесь растворяли в CHCl_3 , пропускали через небольшой слой Al_2O_3 с добавлением активированного угля, избыток растворителя удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разделяли колоночной хроматографией. Выходы продуктов реакции представлены в таблице 10.

2-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)нафт-1-ол 149a: вязкое



масло желтого цвета; R_f 0.67 (элюент петролейный эфир- Et_2O (3:1)). Найдено (%): С, 83.10; Н, 8.25. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}$. Вычислено (%): С, 85.67; Н, 8.63. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ м.д., $J/\text{Гц}$): 0.86 с (3H, CH_3 -10), 0.91 с (3H, CH_3 -8), 1.00 с (3H, CH_3 -9), 1.36-1.45 м (1H, H-5), 1.48-1.56 м (1H, H-6), 1.72-1.77 м (2H, H-3, H-6), 1.80-1.99 м (2H, H-4, H-5), 2.34-2.45 м (1H, H-3), 3.22 т (1H, H-2, J 8.7 Гц), 5.27 с (1H, OH), 7.45-7.56 м (4H, H-13, H-14, H-15, H-16), 7.80 д (1H, J 7.8 Гц, H-18), 8.16 д (1H, H-17, J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 12.56 (C-10), 20.56 (C-9), 21.37 (C-8), 27.65 (C-5), 34.11 (C-6), 40.55 (C-3), 45.65 (C-2), 46.50 (C-4), 48.06 (C-1), 50.35 (C-7), 119.49 (C-17), 121.27 (C-13), 122.17 (C-11), 124.27 (C-19), 125.21 (C-18), 125.64 (C-14, C-15), 127.46 (C-16), 132.92 (C-20), 149.80 (C-12).

2-(2,2,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)нафт-1-ол 149b: бесцветный порошок, т.пл. 88–90 °С, R_f 0.54 (элюент петролейный эфир- Et_2O (3:1)). Найдено (%): С, 82.40; Н, 8.07. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}$. Вычислено (%): С, 85.67; Н, 8.63. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ м.д., $J/\text{Гц}$): 0.95 д (3H, CH_3 -10, J 2.7 Гц), 0.99 с (3H, CH_3 -8), 1.16 с (3H, CH_3 -9), 1.46-1.56 м (3H, H-3, H-6, H-7), 1.86-1.93 м (2H, H-1, H-7), 2.18 м (1H, H-4), 2.41-2.49 м (1H, H-6), 3.01 т (1H, H-5, J 7.5 Гц), 5.31 с (1H, OH), 7.45-7.51 м (4H, H-13, H-14, H-15, H-16), 7.81 д (1H, J 7.8 Гц, H-18), 8.18 д (1H, J 7.8 Гц, H-17). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 16.31 (C-10), 24.77 (C-9), 27.76 (C-8), 33.03 (C-7), 33.86 (C-6), 39.81 (C-2), 40.89 (C-4), 49.48 (C-5), 49.76 (C-3), 51.00 (C-1), 119.92 (C-17), 121.17 (C-13), 123.83 (C-18), 124.27 (C-19), 125.19 (C-15), 125.44 (C-14), 125.81 (C-11), 127.50 (C-16), 132.90 (C-20), 148.16 (C-12).

4-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)нафт-1-ол 150a: вязкое

масло коричневого цвета; R_f 0.40 (элюент петролейный эфир- Et_2O (3:1)). Найдено (%): С, 82.30; Н, 8.24. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}$. Вычислено (%): С, 85.67; Н, 8.63. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.75 (с, 3Н, CH_3 -10); 0.99 (с, 3Н, CH_3 -8); 1.09 (с, 3Н, CH_3 -9); 1.52-1.59 (м, 2Н, Н-5, Н-6); 1.78-1.84 (м, 2Н, Н-3, Н-6); 2.00-2.04 (м, 2Н, Н-4, Н-5); 2.39-2.47 (м, 1Н, Н-3); 3.77 (т, 1Н, J 8.7 Гц, Н-5); 4.85 (с, 1Н, ОН); 6.87 (д, 1Н, J 7.8 Гц, Н-12); 7.43 (д, 1Н, J 7.8 Гц, Н-13); 7.55-7.59 (м, 2Н, Н-16, Н-17); 8.19 (д, 1Н, J 7.8 Гц, Н-18); 8.39 (д, 1Н, J 7.8 Гц, Н-15). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.96 (С-10); 20.28 (С-9); 21.32 (С-8); 27.64 (С-5); 33.83 (С-6); 39.89 (С-3); 45.56 (С-2); 46.51 (С-4); 49.03 (С-1); 49.70 (С-7); 108.43 (С-13); 121.43 (С-15); 124.50 (С-18); 125.40 (С-19); 125.54 (С-17); 125.61 (С-12); 126.38 (С-16); 131.69 (С-11); 135.06 (С-20); 150.30 (С-14).

4-(2,2,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)нафт-1-ол 150b: вязкое

масло коричневого цвета; R_f 0.39 (элюент петролейный эфир- Et_2O (3:1)). Найдено (%): С, 82.66; Н, 8.64. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}$. Вычислено (%): С, 85.67; Н, 8.63. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.92 с (3Н, CH_3 -8), 0.95 д (3Н, CH_3 -10, J 2.7 Гц), 1.03 с (3Н, CH_3 -9), 1.49-1.55 м (3Н, Н-3, Н-6, Н-7), 1.79-1.92 м (3Н, Н-1, Н-7), 1.97 м (1Н, Н-4), 2.28-2.37 м (1Н, Н-6), 2.92 (т, 1Н, Н-5, J 7.5 Гц), 4.77 с (1Н, ОН), 6.80 д (1Н, Н-12, J 7.8 Гц), 7.38 д (1Н, Н-13, J 7.8 Гц), 7.52-7.57 м (2Н, Н-16, Н-17), 8.13 д (1Н, Н-18, J 7.8 Гц), 8.27 д (1Н, Н-15, J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.22 (С-10), 24.69 (С-9), 27.64 (С-8), 33.83 (С-7), 35.34 (С-6), 39.77 (С-2), 40.52 (С-4), 46.83 (С-5), 49.70 (С-3), 50.83 (С-1), 107.79 (С-13), 122.59 (С-15), 124.42 (С-16), 124.45 (С-12), 125.41 (С-19), 125.60 (С-17), 126.06 (С-18), 131.69 (С-11), 135.06 (С-20), 150.30 (С-12).

2,4-Ди-(2,2,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)нафт-1-ол 151b: вязкое

масло бледно-желтого цвета; R_f 0.68 (элюент петролейный эфир). Найдено (%): С, 86.46; Н, 9.69. $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}$. Вычислено (%): С, 86.48; Н, 9.68. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.93 д (6Н, J 2.7 Гц, CH_3 -10, CH_3 -10'), 0.95 с (6Н, CH_3 -8, CH_3 -8'), 1.11 с (6Н, CH_3 -9, CH_3 -9'), 1.41-1.51 м (6Н, Н-3, Н-3', Н-6, Н-6', Н-7, Н-7'), 1.75-1.88 м (4Н, Н-1, Н-1', Н-7, Н-7'), 2.11-2.19 м (2Н, Н-4, Н-4'), 2.23-2.29 м (2Н, Н-6, Н-6'), 3.01 т (2Н, Н-5, Н-5', J 7.5 Гц), 5.34 с (1Н, ОН), 6.75 с (1Н, Н-12), 7.74-7.77

м (2H, H-15, H-18), 8.08-8.14 м (2H, H-16, H-17). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.23 (C-10, C-10'), 24.76 (C-8, C-8'), 27.54 (C-9, C-9'), 32.18 (C-2, C-2'), 33.34 (C-4, C-4'), 40.90 (C-5, C-5'), 48.65 (C-3, C-3'), 49.74 (C-1, C-1'), 50.34 (C-6, C-6'), 120.95 (C-13), 125.94 (C-15), 126.60 (C-18), 131.67 (C-16, C-17), 132.02 (C-19), 133.59 (C-12), 131.06 (C-20), 132.07 (C-11), 155.57 (C-14).

1,7,7-Триметилбицикло-2-экзо-нафтоксибицикло[2.2.1]гептан 152a:

бесцветная маслянистая жидкость; $R_f = 0.75$ (элюент петролейный эфир). Найдено (%): C, 85.65; H, 8.65. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}$. Вычислено (%): C, 85.67; H, 8.63. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.92 с (3H, CH_3 -10), 1.18 (с, 3H, CH_3 -8), 1.25 с (3H, CH_3 -9), 1.68-1.75 м (2H, H-5, H-6), 1.87-1.88 м (1H, H-6), 1.81-1.88 м (2H, H-3, H-5), 1.99-2.01 м (2H, H-4, H-5), 2.48-2.59 м (1H, H-3), 4.43 (к, 1H, H-2, J 3.7 Гц и 3.3 Гц), 6.78-6.81 д (1H, H-12, $J = 7.8$ Гц), 7.51-7.53 м (2H, H-13, H-14), 7.81-7.84 м (2H, H-16, H-17), 8.26-8.30 м (2H, H-15, H-18). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.12 (C-10), 19.77 (C-9), 20.43 (C-8), 27.48 (C-5), 34.30 (C-6), 39.67 (C-3), 45.44 (C-4), 47.12 (C-1), 49.51 (C-7), 84.48 (C-2), 105.14 (C-12), 119.43 (C-14), 119.61 (C-18), 122.38 (C-17), 125.01 (C-13), 125.93 (C-16), 126.24 (C-15), 127.43 (C-19), 134.72 (C-20), 153.37 (C-11).

2-(2,2,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-экзо-5-ил)нафт-1,4-дион 153b:

вязкое масло красного цвета; R_f 0.30 (элюент петролейный эфир- Et_2O (3:1)). Найдено (%): C, 82.40; H, 8.07. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2$. Вычислено (%): C, 81.60; H, 7.53. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.83 д (3H, CH_3 -10, J 2.7 Гц), 0.93 с (3H, CH_3 -8), 1.09 с (3H, CH_3 -9), 1.41-1.56 м (3H, H-3, H-6, H-7), 1.72-1.79 м (2H, H-1, H-7), 2.20 м (1H, H-4), 2.25-2.30 м (1H, H-6), 2.91 т (1H, H-5, J 7.5 Гц), 7.30 с (1H, H-18), 7.44 (д, 1H, $J = 7.8$ Гц, H-16), 7.60-7.65 (м, 2H, H-14, H-15), 7.74 (д, 1H, J 7.8 Гц, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.29 (C-10), 24.80 (C-9), 27.55 (C-8), 32.70 (C-7), 33.64 (C-6), 39.74 (C-2), 40.30 (C-4), 48.64 (C-5), 49.87 (C-3), 50.91 (C-1), 119.49 (C-18), 121.27 (C-13), 122.17 (C-11), 131.90 (C-19), 132.76 (C-16), 141.20 (C-15), 141.83 (C-14), 205.30 (C-12, C-17).

Рентгеноструктурный анализ продукта 149b.

Монокристаллы продукта сокристаллизации (**149b**·**153b**) получены медленным концентрированием раствора **149b** в системе гексан- Et_2O при комнатной температуре. Кристаллы (**149b**·**153b**) ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2$ · $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}$) при

температуре 100 К моноклинные: $a = 26.8405(12)$ Å, $b = 7.6292(3)$ Å, $c = 15.5959(7)$ Å, $V = 3038.5(2)$ Å³, $\beta = 107.93(10)^\circ$, $Z = 4$, пространственная группа $C2/c$, $\mu = 0.077$ мм⁻¹, $d_{\text{выч}} = 1.256$ г·см⁻³, размер кристалла $0.36 \times 0.28 \times 0.21$ мм. Интенсивности 18805 отражений измеряли на дифрактометре SMART APEX2 CCD ($\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073$ Å, графитовый монохроматор, ω -сканирование с шагом 0.5° , $2\theta < 60^\circ$). Обработку исходного массива измеренных интенсивностей проводили по программному комплексу APEX2 [377]. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по F^2_{hkl} . Атомы водорода помещали в геометрически рассчитанные положения, за исключением атома водорода гидроксильных группы, положение которого локализовано из разностного синтеза электронной плотности, и затем расстояние О–Н нормировано на величину 0.85 Å. Атомы водорода уточняли с использованием модели наездника ($U_{\text{iso}}(\text{H}) = nU_{\text{eq}}(\text{C}, \text{O})$), где $n = 1.5$ для атомов углерода метильных групп и атома кислорода, $n = 1.2$ для остальных атомов С). При уточнении использовалось 4448 независимых отражений ($R_{\text{int}} = 0.0292$). Сходимость уточнения по всем независимым отражениям $wR_2 = 0.1215$ ($R_1 = 0.0459$ по 3593 отражениям с $I > 2\sigma(I)$). Все расчеты проводились с использованием программного комплекса SHELXTL [378].

Таблица 43 – Длины связей (Å) в соединении **149b·153b**

O(1)-C(10)	1.335(7)	C(12)-C(13)	1.5390(15)
O(1)-H(1)	0.8500	C(12)-H(12A)	0.9900
O(1')-C(10)	1.249(9)	C(12)-H(12B)	0.9900
O(2')-C(3)	1.2576(18)	C(13)-C(17)	1.5396(15)
C(1)-C(2)	1.3812(14)	C(13)-C(14)	1.5537(16)
C(1)-C(10)	1.4350(14)	C(13)-H(13A)	1.0000
C(1)-C(11)	1.5120(14)	C(14)-C(19)	1.5287(16)
C(2)-C(3)	1.4216(14)	C(14)-C(18)	1.5364(15)
C(2)-H(2A)	0.9500	C(14)-C(15)	1.5760(16)
C(3)-C(4)	1.4470(14)	C(15)-C(20)	1.5263(16)
C(3)-H(3A)	0.9500	C(15)-C(16)	1.5490(15)
C(4)-C(9)	1.4068(14)	C(15)-H(15A)	1.0000
C(4)-C(5)	1.4109(14)	C(16)-C(17)	1.5377(15)

C(5)-C(6)	1.3788(16)	C(16)-H(16A)	1.0000
C(5)-H(5A)	0.9500	C(17)-H(17A)	0.9900
C(6)-C(7)	1.3967(17)	C(17)-H(17B)	0.9900
C(6)-H(6A)	0.9500	C(18)-H(18A)	0.9800
C(7)-C(8)	1.3813(15)	C(18)-H(18B)	0.9800
C(7)-H(7A)	0.9500	C(18)-H(18C)	0.9800
C(8)-C(9)	1.4044(14)	C(19)-H(19A)	0.9800
C(8)-H(8A)	0.9500	C(19)-H(19B)	0.9800
C(9)-C(10)	1.4576(14)	C(19)-H(19C)	0.9800
C(11)-C(16)	1.5418(14)	C(20)-H(20A)	0.9800
C(11)-C(12)	1.5709(15)	C(20)-H(20B)	0.9800
C(11)-H(11A)	1.0000	C(20)-H(20C)	0.9800

Таблица 44 – Валентные углы (°) в соединении **149b·153b**

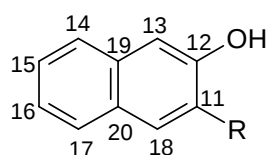
C(10)-O(1)-H(1)	116.2	H(12A)-C(12)-H(12B)	109.0
C(10)-O(1')-H(1)	129.2	C(12)-C(13)-C(17)	100.39(8)
C(2)-C(1)-C(10)	118.51(9)	C(12)-C(13)-C(14)	111.56(9)
C(2)-C(1)-C(11)	123.73(9)	C(17)-C(13)-C(14)	101.71(9)
C(10)-C(1)-C(11)	117.76(9)	C(12)-C(13)-H(13A)	113.9
C(1)-C(2)-C(3)	123.02(9)	C(17)-C(13)-H(13A)	113.9
C(1)-C(2)-H(2A)	118.5	C(14)-C(13)-H(13A)	113.9
C(3)-C(2)-H(2A)	118.5	C(19)-C(14)-C(18)	107.45(9)
O(2')-C(3)-C(2)	121.39(11)	C(19)-C(14)-C(13)	113.29(9)
O(2')-C(3)-C(4)	119.42(11)	C(18)-C(14)-C(13)	109.07(9)
C(2)-C(3)-C(4)	119.01(9)	C(19)-C(14)-C(15)	111.49(10)
O(2')-C(3)-H(3A)	4.3	C(18)-C(14)-C(15)	114.10(9)
C(2)-C(3)-H(3A)	120.5	C(13)-C(14)-C(15)	101.48(8)
C(4)-C(3)-H(3A)	120.5	C(20)-C(15)-C(16)	112.52(9)
C(9)-C(4)-C(5)	119.47(10)	C(20)-C(15)-C(14)	116.11(9)
C(9)-C(4)-C(3)	119.43(9)	C(16)-C(15)-C(14)	103.61(8)
C(5)-C(4)-C(3)	121.10(10)	C(20)-C(15)-H(15A)	108.1
C(6)-C(5)-C(4)	119.87(10)	C(16)-C(15)-H(15A)	108.1
C(6)-C(5)-H(5A)	120.1	C(14)-C(15)-H(15A)	108.1

C(4)-C(5)-H(5A)	120.1	C(17)-C(16)-C(11)	101.92(8)
C(5)-C(6)-C(7)	120.46(10)	C(17)-C(16)-C(15)	102.36(8)
C(5)-C(6)-H(6A)	119.8	C(11)-C(16)-C(15)	107.98(8)
C(7)-C(6)-H(6A)	119.8	C(17)-C(16)-H(16A)	114.4
C(8)-C(7)-C(6)	120.53(10)	C(11)-C(16)-H(16A)	114.4
C(8)-C(7)-H(7A)	119.7	C(15)-C(16)-H(16A)	114.4
C(6)-C(7)-H(7A)	119.7	C(16)-C(17)-C(13)	94.11(8)
C(7)-C(8)-C(9)	119.85(10)	C(16)-C(17)-H(17A)	112.9
C(7)-C(8)-H(8A)	120.1	C(13)-C(17)-H(17A)	112.9
C(9)-C(8)-H(8A)	120.1	C(16)-C(17)-H(17B)	112.9
C(8)-C(9)-C(4)	119.72(9)	C(13)-C(17)-H(17B)	112.9
C(8)-C(9)-C(10)	120.51(9)	H(17A)-C(17)-H(17B)	110.3
C(4)-C(9)-C(10)	119.76(9)	C(14)-C(18)-H(18A)	109.5
O(1')-C(10)-O(1)	6.5(8)	C(14)-C(18)-H(18B)	109.5
O(1')-C(10)-C(1)	119.3(4)	H(18A)-C(18)-H(18B)	109.5
O(1)-C(10)-C(1)	124.3(3)	C(14)-C(18)-H(18C)	109.5
O(1')-C(10)-C(9)	120.4(4)	H(18A)-C(18)-H(18C)	109.5
O(1)-C(10)-C(9)	115.4(3)	H(18B)-C(18)-H(18C)	109.5
C(1)-C(10)-C(9)	120.20(9)	C(14)-C(19)-H(19A)	109.5
C(1)-C(11)-C(16)	115.67(9)	C(14)-C(19)-H(19B)	109.5
C(1)-C(11)-C(12)	111.91(8)	H(19A)-C(19)-H(19B)	109.5
C(16)-C(11)-C(12)	101.84(8)	C(14)-C(19)-H(19C)	109.5
C(1)-C(11)-H(11A)	109.0	H(19A)-C(19)-H(19C)	109.5
C(16)-C(11)-H(11A)	109.0	H(19B)-C(19)-H(19C)	109.5
C(12)-C(11)-H(11A)	109.0	C(15)-C(20)-H(20A)	109.5
C(13)-C(12)-C(11)	103.71(8)	C(15)-C(20)-H(20B)	109.5
C(13)-C(12)-H(12A)	111.0	H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5
C(11)-C(12)-H(12A)	111.0	C(15)-C(20)-H(20C)	109.5
C(13)-C(12)-H(12B)	111.0	H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5
C(11)-C(12)-H(12B)	111.0	H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5

3.7 Алкилирование 2-нафтола камфеном в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$, $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, $(2\text{-NaphthylO})_3\text{Al}$, $(\text{PhO})_{1.5}(2\text{-NaphthylO})_{1.5}\text{Al}$ и AlCl_3

Реакцию и обработку реакционной смеси проводили по стандартной методике, представленной выше. При использовании $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, $(2\text{-NaphthylO})_3\text{Al}$, $(\text{PhO})_{1.5}(2\text{-NaphthylO})_{1.5}\text{Al}$ и AlCl_3 загрузку реагентов и катализатора проводили одновременно. Реакцию вели, поддерживая температуру 160-170 °С, при использовании AlCl_3 реакцию вели при температурах 160-170 °С и 120-130 °С, до полной конверсии (контроль по ГЖХ). Полученную реакционную смесь делили с помощью колоночной хроматографии. Условия и выходы продуктов реакции представлены в таблице 11.

3-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)нафт-2-ол 155a: вязкое



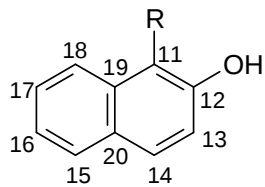
масло коричневого цвета. Найдено (%): С, 84.30; Н, 8.87. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}$. Вычислено (%): С, 85.67; Н, 8.63. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.87 с (3H, CH_3 -10), 0.91 с (3H, CH_3 -9), 1.01 с (3H, CH_3 -8), 1.36-1.45 м (1H, H-5), 1.52-1.61 м (1H, H-6), 1.68-1.78 м (2H, H-3, H-6), 1.91-1.97 м (1H, H-4, H-5), 2.40-2.49 м (1H, H-3), 3.36 т (1H, H-2, J 8.7 Гц), 5.10 с (1H, OH), 7.11 с (2H, H-13, H-18), 7.35-7.43 м (2H, H-15, H-16), 7.66 д (1H, J = 7.8 Гц, H-17), 7.78 д (1H, J = 7.8 Гц, H-14). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.38 (C-10), 20.26 (C-9), 21.52 (C-8), 27.57 (C-5), 34.23 (C-6), 39.81 (C-3), 45.65 (C-2, C-4), 48.36 (C-1), 49.96 (C-7), 109.06 (C-13), 113.28 (C-11), 123.32 (C-15), 125.42 (C-14), 125.72 (C-17), 127.56 (C-16), 127.64 (C-18), 132.41 (C-20), 132.78 (C-19), 153.65 (C-12).

3-(2,2,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)нафт-2-ол 155b: вязкое

масло коричневого цвета. Найдено (%): С, 82.70; Н, 8.19. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}$. Вычислено (%): С, 85.67; Н, 8.63. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.89 д (3H, J 2.7 Гц, CH_3 -10); 0.93 с (3H, CH_3 -8); 1.10 с (3H, CH_3 -9); 1.41-1.52 м (3H, H-3, H-6, H-7); 1.82-1.89 м (2H, H-1, H-7); 2.12 м (1H, H-4); 2.31-2.38 м (1H, H-6); 3.04 т (1H, H-5, J 7.5 Гц); 4.99 с (1H, OH); 7.11 с (2H, H-13, H-18); 7.26-7.39 м (2H, H-15, H-16); 7.62-7.64 д (1H, H-17, J 7.8 Гц); 7.72-7.74 (д, 1H, H-14, J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.33 (C-10); 24.78 (C-9); 27.67 (C-8); 32.49 (C-7); 33.38 (C-6); 39.69 (C-2); 41.21 (C-4); 48.88 (C-5); 50.04 (C-3); 50.85 (C-1); 109.43 (C-13); 123.47

(C-15); 124.58 (C-16); 125.54 (C-17); 125.63 (C-14); 127.51 (C-18); 128.54 (C-11); 132.81 (C-20); 135.27 (C-19); 152.47 (C-12).

1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)нафт-2-ол 156a: вязкое



масло коричневого цвета. Найдено (%): С, 85.10; Н, 9.70. $C_{20}H_{24}O$. Вычислено (%): С, 85.67; Н, 8.63. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 0.89 с (3H, CH_3 -10), 0.92 с (3H, CH_3 -9), 1.07 с (3H, CH_3 -8), 1.35-1.47 м (1H, H-5), 1.47-1.55 м (1H, H-6), 1.63-1.72 м (2H, H-3, H-6), 1.76-1.97 м (2H, H-4, H-5), 2.23-2.31 м (1H, H-3), 3.52 т (1H, H-2, J 7.7 Гц), 5.25 с (1H, OH), 7.09 д (1H, H-13, J 7.8 Гц), 7.29-7.31 м (2H, H-16, H-17), 7.89 д (1H, H-15, J 7.8 Гц), 7.92 д (1H, H-14, J 7.8 Гц), 7.99 д (1H, H-18, J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 12.26 (C-10), 20.26 (C-9), 21.54 (C-8), 27.58 (C-5), 33.96 (C-6), 39.38 (C-3), 45.68 (C-2), 45.72 (C-4), 48.87 (C-1), 49.96 (C-7), 117.68 (C-13), 123.82 (C-17), 127.44 (C-18), 127.89 (C-15), 128.40 (C-16), 131.41 (C-14), 132.41 (C-20), 132.56 (C-11), 134.78 (C-19), 154.36 (C-12).

1-(2,2,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)нафт-2-ол 156b вязкое

масло коричневого цвета. Найдено (%): С, 81.70; Н, 6.50. $C_{20}H_{24}O$. Вычислено (%): С, 85.67; Н, 8.63. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 0.94 д (3H, CH_3 -10, J 2.7 Гц), 0.95 с (3H, CH_3 -8), 1.10 с (3H, CH_3 -9), 1.46-1.56 м (3H, H-3, H-6, H-7), 1.85-1.88 м (2H, H-1, H-7), 2.16-2.18 м (1H, H-4), 2.34-2.47 м (1H, H-6), 3.04 т (1H, H-5, J 7.5 Гц), 5.15 с (1H, OH), 7.11 д (1H, H-13, J 7.8 Гц), 7.30-7.43 м (2H, H-16, H-17), 7.65 д (1H, H-15, J 7.8 Гц), 7.77 д (1H, H-14, J 7.8 Гц), 8.11 д (1H, H-18, J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 16.33 (C-10), 24.78 (C-9), 27.53 (C-8), 32.49 (C-7), 33.36 (C-6), 39.76 (C-2), 41.78 (C-4), 48.82 (C-5), 50.00 (C-3), 55.64 (C-1), 118.67 (C-13), 123.31 (C-17), 127.14 (C-18), 127.37 (C-15), 128.81 (C-16), 130.90 (C-14), 132.43 (C-11), 132.78 (C-20), 133.27 (C-19), 167.90 (C-12).

1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-эндо-2-ил)нафт-2-ол 156c:

кристаллическое вещество коричневого цвета, т.пл. 135-137 °С. Найдено (%): С, 83.70; Н, 9.09. $C_{20}H_{24}O$. Вычислено (%): С, 85.67; Н, 8.63. $[\alpha]_D^{23} = +11.2$ (с 0.7, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 0.80 с (3H, CH_3 -10), 1.02 с (3H, CH_3 -8), 1.26 с (3H, CH_3 -9), 1.81-1.84 м (2H, H-5, H-6), 1.88-1.94 м (2H, H-3, H-

6), 2.01-2.11 м (2H, H-4, H-5), 2.57-2.64 м (1H, H-3), 4.18 д.д.д (1H, H-2, J 3.1 Гц, 5.6 Гц и 11.8 Гц), 5.29 с (1H, OH), 7.01 д (1H, H-13, J 7.8 Гц), 7.32 т (1H, H-17, J 6 Гц), 7.46 т (1H, H-16, J 6 Гц), 7.65 д (1H, H-15, J 7.8 Гц), 7.77 д (1H, H-14, J 7.8 Гц), 8.16 д (1H, H-18, J 6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.57 (C-10), 19.03 (C-9), 19.90 (C-8), 28.25 (C-5), 28.79 (C-6), 31.04 (C-3), 40.72 (C-4), 46.29 (C-2), 48.01 (C-1), 53.28 (C-7), 119.01 (C-11), 119.47 (C-13), 122.73 (C-18), 124.12 (C-16), 125.89 (C-17), 128.35 (C-15), 128.68 (C-14), 129.54 (C-20), 136.34 (C-19), 152.77 (C-12).

6-(2,2,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)нафт-2-ол 157b: вязкое масло желтого цвета. Найдено (%): С, 83.10; Н, 8.44. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}$. Вычислено (%): С, 85.67; Н, 8.63. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.93 д (3H, CH_3 -10, J 2.7 Гц), 0.99 с (3H, CH_3 -8), 1.17 с (1H, CH_3 -9), 1.49-1.54 м (3H, H-3, H-6, H-7), 1.87-1.92 м (2H, H-1, H-7), 1.97 м (1H, H-4), 2.34-2.49 м (1H, H-6), 3.26 т (1H, H-5, J 7.5 Гц), 5.57 с (1H, OH), 7.11 д (1H, H-16, J 7.8 Гц), 7.30 с (1H, C-14), 7.32-7.41 м (1H, H-12), 7.43 с (1H, H-18), 7.62 д (1H, H-17, J 7.8 Гц), 7.77 д (1H, H-13, J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.42 (C-10), 24.79 (C-9), 27.83 (C-8), 33.84 (C-7), 33.91 (C-6), 39.76 (C-2), 41.78 (C-4), 45.40 (C-5), 59.10 (C-3), 51.32 (C-1), 106.75 (C-14), 116.97 (C-16), 121.99 (C-13), 123.06 (C-18), 125.81 (C-12), 129.04 (C-20), 130.65 (C-17), 133.04 (C-19), 141.24 (C-11), 153.28 (C-15).

1,3-Бис(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)нафт-2-ол 158a: бесцветный порошок, т.пл. 117–119 °С. Найдено (%): С, 84.00; Н, 10.00. $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}$. Вычислено (%): С, 86.48; Н, 9.68. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.86 с (6H, CH_3 -10, CH_3 -10'), 0.89 с (6H, CH_3 -9, CH_3 -9'), 0.95 с (6H, CH_3 -8, CH_3 -8'), 1.32-1.42 м (4H, H-5, H-5', H-6, H-6'), 1.65-1.70 м (4H, H-3, H-3', H-6, H-6'), 1.72-1.89 м (4H, H-4, H-4', H-5, H-5'), 2.23-2.37 м (2H, H-3, H-3'), 3.06 т (2H, H-2, H-2', J 8.7 Гц), 4.87 с (1H, OH), 7.04 с (H-14), 7.30-7.41 м (2H, H-16, H-17), 7.71 д (1H, H-15, J 7.8 Гц), 7.76 (д, 1H, H-18, J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.48 (C-10), 12.55 (C-10'), 20.23 (C-9), 20.34 (C-9'), 21.47 (C-8), 21.54 (C-8'), 27.61 (C-5), 27.68 (C-5'), 33.98 (C-6), 34.06 (C-6'), 40.09 (C-3), 40.21 (C-3'), 45.53 (C-2), 45.59 (C-2'), 46.16 (C-4), 46.23 (C-4'), 48.20 (C-1), 48.27 (C-1'), 49.97 (C-7), 50.04 (C-7'), 119.09 (C-14), 125.40 (C-15, C-18), 125.98 (C-16, C-17), 128.03 (C-13), 128.57 (C-11), 129.56 (C-20), 133.57 (C-19), 154.14 (C-12).

1,3-Ди-(2,2,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)нафт-2-ол 158b:

Маслянистая жидкость светло-желтого цвета. Найдено (%): С, 86.47; Н, 9.65. $C_{30}H_{40}O$. Вычислено (%): С, 86.48; Н, 9.68. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 0.91 д (6H, CH_3 -10, CH_3 -10', J 2.7 Гц), 0.93 с (6H, CH_3 -8, CH_3 -8'), 1.07 с (6H, CH_3 -9, CH_3 -9'), 1.37-1.56 м (6H, H-3, H-3', H-6, H-6', H-7, H-7'), 1.77-1.95 м (4H, H-1, H-1', H-7, H-7'), 2.00 м (2H, H-4, H-4'), 2.27-2.31 м (2H, H-6, H-6'), 2.80 т (2H, H-5, H-5', J = 7.5 Гц), 4.64 с (1H, OH), 7.00 с (H-14), 7.29-7.40 м (2H, H-16, H-17), 7.70 д (1H, H-15, J 7.8 Гц), 7.75 (д, 1H, H-18, J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 16.30 (C-10, C-10'), 24.76 (C-8, C-8'), 27.60 (C-9, C-9'), 32.52 (C-2, C-2'), 33.56 (C-4, C-4'), 39.68 (C-5, C-5'), 40.99 (C-3, C-3'), 41.21 (C-1, C-1'), 49.83 (C-6, C-6'), 119.66 (C-14), 125.23 (C-15), 125.50 (C-18), 125.80 (C-16, C-17), 128.03 (C-13), 128.57 (C-11), 129.12 (C-20), 132.34 (C-19), 154.14 (C-12).

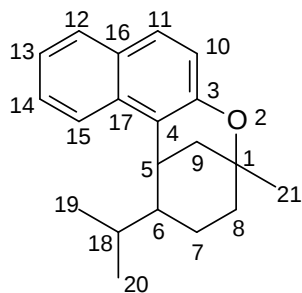
1,7,7-Триметил-2-экзо-2-нафтоксибицикло[2.2.1]гептан 159a: бесцветная маслянистая жидкость. Найдено (%): С, 83.10; Н, 8.58. $C_{20}H_{24}O$. Вычислено (%): С, 85.67; Н, 8.63. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 0.97 с (3H, CH_3 -10); 0.99 с (3H, CH_3 -8); 1.04 с (3H, CH_3 -9); 1.29-1.39 м (2H, H-5, H-6); 1.60-1.68 м (1H, H-6); 1.80-1.87 м (2H, H-4, H-5); 2.23-2.37 м (2H, H-3); 4.48 к (1H, H-2, J 3.7 Гц и 3.3 Гц); 7.03 с (1H, H-18); 7.16 (д, 1H, H-12, J 7.8 Гц); 7.30-7.35 т (1H, H-15, J 7.2 Гц); 7.41-7.46 т (1H, H-16, J 7.2 Гц); 7.71-7.78 м (3H, H-13, H-14, H-17). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 13.80 (C-10); 19.05 (C-8); 19.75 (C-9); 26.87 (C-5); 27.97 (C-6); 36.84 (C-3); 45.21 (C-4); 47.63 (C-1); 50.67 (C-7); 84.85 (C-2); 107.78 (C-18); 119.61 (C-12); 123.56 (C-16); 126.38 (C-17); 126.59 (C-14); 127.59 (C-15); 128.72 (C-20); 129.18 (C-13); 134.68 (C-19); 157.02 (C-11).

1,7,7-Триметилбицикло-2-эндо-2-нафтоксибицикло[2.2.1]гептан 159c: бесцветная маслянистая жидкость. Найдено (%): С, 84.75; Н, 8.89. $C_{20}H_{24}O$. Вычислено (%): С, 85.67; Н, 8.63. $[\alpha]_D^{23} = -93.7$ град $\times$ см $^3\times$ г $^{-1}\times 10^{-1}$ (с 0.7, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 1.04 с (3H, CH_3 -10), 1.07 с (3H, CH_3 -8), 1.10 с (3H, CH_3 -9), 1.30-1.38 м (2H, H-5, H-6), 1.43-1.47 м (2H, H-3, H-6), 1.87-1.88 м (2H, H-4, H-5), 2.38-2.42 м (1H, H-3), 4.58 д.д.д (1H, H-2, J 3.1 Гц, 5.6 Гц и 11.8 Гц), 7.10 с (1H, H-18), 7.23 д (1H, H-12, J 7.8 Гц), 7.39 (т, 1H, H-15, J 7.2 Гц), 7.50 т (1H, H-16, J 7.2 Гц), 7.78-7.85 м (3H, H-13, H-14, H-17). Спектр ЯМР ^{13}C (75

МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.87 (C-10), 19.13 (C-8), 19.93 (C-9), 26.96 (C-5), 28.05 (C-6), 36.93 (C-3), 45.21 (C-4), 47.91 (C-1), 49.63 (C-7), 82.95 (C-2), 107.90 (C-18), 119.69 (C-12), 123.35 (C-16), 126.24 (C-17), 126.68 (C-14), 127.67 (C-15), 128.81 (C-20), 129.27 (C-13), 134.77 (C-19), 159.11 (C-11)

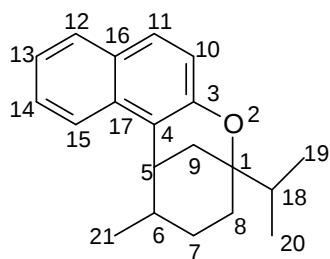
3-(2,2,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)нафт-1,2-дион 160b: вязкое масло красного цвета. Найдено (%): C, 81.65; H, 7.51. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2$. Вычислено (%): C, 81.60; H, 7.53. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.91 д (3H, J 2.7 Гц, CH_3 -10), 0.93 с (3H, CH_3 -8), 1.12 с (3H, CH_3 -9), 1.47-1.50 м (3H, H-3, H-6, H-7), 1.79-1.87 м (2H, H-1, H-7), 2.15 м (1H, H-4), 2.41-2.46 м (1H, H-6), 3.27 т (1H, H-5, J 7.5 Гц), 7.13 с (1H, H-18), 7.21 д (1H, H-15, J 7.8 Гц), 7.27 т (1H, H-16, J 7.2 Гц), 7.36-7.43 м (2H, H-14, H-17). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.06 (C-10), 24.31 (C-9), 27.47 (C-8), 32.50 (C-7), 33.37 (C-6), 39.49 (C-2), 39.67 (C-4), 48.86 (C-5), 50.03 (C-3), 50.85 (C-1), 106.73 (C-17), 115.67 (C-11), 116.94 (C-15), 123.40 (C-14), 129.58 (C-16), 132.82 (C-19), 135.04 (C-20), 145.77 (C-18), 191.61 (C-12, C-13).

1-(2,2,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)нафт-2,3-дион 161b: вязкое масло красного цвета. Найдено (%): C, 81.66; H, 7.51. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2$. Вычислено (%): C, 81.60; H, 7.53. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.96 д (3H, CH_3 -10, J 2.7 Гц), 0.97 с (3H, CH_3 -8), 1.07 с (3H, CH_3 -9), 1.41-1.56 м (3H, H-3, H-6, H-7), 1.81-1.87 м (2H, H-1, H-7), 2.15 м (1H, H-4), 2.38-2.46 м (1H, H-6), 3.24 т (1H, H-5, J 7.2 Гц), 7.11 с (1H, H-14), 7.19 с (4H, H-15, H-16, H-17, H-18). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.32 (C-10), 24.69 (C-9), 27.39 (C-8), 31.51 (C-7), 33.75 (C-6), 38.41 (C-2), 43.43 (C-4), 48.86 (C-5), 49.81 (C-3), 51.23 (C-1), 106.73 (C-17), 115.67 (C-11), 116.94 (C-15), 123.40 (C-14), 129.58 (C-16), 132.82 (C-19), 135.04 (C-20), 145.77 (C-18), 191.61 (C-12, C-13).



Эфир хроманового типа 2-нафтола **162** – маслянистая жидкость светло-желтого цвета. Найдено (%): C, 85.69; H, 8.60. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}$. Вычислено (%): C, 85.67; H, 8.63. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -2.8$ град $\times$ см $^3 \times \text{г}^{-1} \times 10^{-1}$ (c 2.0; CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.02 д (3H, CH_3 -19, J 6 Гц), 1.31 д (3H, CH_3 -20, J 6 Гц), 1.47 с (3H, CH_3 -21), 1.71-1.76 м (2H, H-7, 2H, H-8, H-9), 1.89-1.99 м

(1H, H-8), 1.99-2.05 м (1H, H-18), 2.11 д.д. (1H, H-9, J 12 Гц и 3 Гц), 3.83 м (1H, H-5), 7.10 д (1H, H-12, J 9 Гц), 7.31 т (1H, H-13, J 6 Гц), 7.49 т (1H, H-14, J 6 Гц), 7.65 д (1H, H-10, J 9 Гц), 7.79 д (1H, H-15, J 9 Гц), 7.87 (д, 1H, H-11, J 6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.82 (C-7), 21.35 (C-20), 22.08 (C-19), 26.56 (C-18), 29.18 (C-21), 29.75 (C-5), 30.61 (C-9), 35.89 (C-8), 44.51 (C-6), 74.42 (C-1), 118.18 (C-10), 121.28 (C-13), 122.45 (C-15), 126.21 (C-14), 127.61 (C-12), 128.68 (C-11), 131.79 (C-4), 154.23 (C-3, C-16, C-17).



Соединение **163** представляет собой маслянистую жидкость светло-желтого цвета. Найдено (%): C, 85.68; H, 8.61. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}$. Вычислено (%): C, 85.67; H, 8.63. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -3.3 \text{ град} \times \text{см}^3 \times \text{г}^{-1} \times 10^{-1}$ (c 1.6, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.07 д (3H, CH_3 -19, J 6 Гц), 1.09 д (3H, CH_3 -20, J 6 Гц), 1.29 д (3H, CH_3 -21, J 6 Гц), 1.58-1.59 м (1H, H-7), 1.64-1.68 м (1H, H-9), 1.80-1.83 м (1H, H-7, 2H, H-8), 1.86-1.88 м (1H, H-18), 1.90-1.95 м (1H, H-6), 2.15 д.д. (1H, H-9, J 12 Гц и 3 Гц), 3.44 м (1H, H-5), 7.11 д (1H, H-12, J 9 Гц), 7.30 т (1H, H-13, J 6 Гц), 7.48 т (1H, H-14, J 6 Гц), 7.64 д (1H, H-10, J 9 Гц), 7.79 (д, 1H, H-15, J 9 Гц), 7.85 (д, 1H, H-11, J 9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 17.11 (C-19, C-20), 17.81 (C-21), 24.58 (C-7), 24.66 (C-9), 29.96 (C-8), 32.22 (C-6), 33.66 (C-18), 37.59 (C-5), 78.89 (C-1), 118.32 (C-10), 118.89 (C-4), 121.31 (C-13), 122.38 (C-15), 126.13 (C-14), 127.50 (C-12), 128.01 (C-17), 128.60 (C-11), 131.71 (C-16), 154.13 (C-3).

3.8. Алкилирование фенола пиненами, катализатор $(\text{PhO})_3\text{Al}$

К нагретому до 160 °С фенолу 2 г (21 ммоль) добавляли небольшими порциями 0.017 г (0.21 ммоль) алюминиевой стружки. После полного взаимодействия алюминия с фенолом смесь охлаждали до 40 °С, после чего добавляли 1, 2 или 0.5 эквивалента пинена (α -, β -пинена или дипентена (лимонена). Реакционную смесь нагревали при 160 °С или 100 °С в течение 6 часов, а затем хроматографировали на колонке с SiO_2 (элюент – петролейный эфир-диэтиловый эфир с постепенным увеличением последнего). Условия реакций и состав продуктов алкилирования представлены в таблицах 12, 13.

Продукты алкилирования фенола α -пиненом

ИК-спектр (см^{-1} , KBr) смеси эфиров **170** и **171**: 1250 оч.с. и 1050 ср. (сим. и асим. $\nu = \text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1590, 1460 и 754 с. (*орто*-замещение бензольного кольца), 1497 с. ($\nu = \text{C}=\text{C}$ ароматики), 1228 с. (δ СН плоскостные бенз.кольца). Спектральные характеристики соединений **170** и **171** соответствуют литературным данным [228].

1,7,7-Триметилбицикло-2-эндо-2-феноксibiцикло[2.2.1]гептан 172с:

бесцветная маслянистая жидкость. Найдено, %: С 83.80; Н 9.86. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}$. Вычислено, %: С 83.43; Н 9.63. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +80.3$ (с 1.05; CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.96 с (3Н, CH_3 -10), 0.97 с (3Н, CH_3 -8), 0.99 с (3Н, CH_3 -9), 1.14-1.19 м (2Н, Н-5, Н-6), 1.28-1.42 м (2Н, Н-3, Н-6), 1.78-1.80 м (2Н, Н-4, Н-5), 2.36-2.45 м (1Н, Н-3), 4.36 уш.д (1Н, Н-2, J 9.0 Гц), 6.88-6.97 м (3Н, Н-12, Н-14, Н-16), 7.28-7.33 м (2Н, Н-13, Н-15). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.77 (С-10), 18.98 (С-9), 19.76 (С-8), 26.81 (С-5), 27.98 (С-3), 36.87 (С-6), 45.21 (С-4), 45.22 (С-1), 47.57 (С-7), 82.73 (С-2), 115.48 (С-12, С-16), 120.11 (С-14), 129.35 (С-13, С-15), 159.21 (С-11).

1,3,3-Триметил-2-феноксibiцикло[2.2.1]гептан 172d: бесцветная

маслянистая жидкость. Найдено, %: С 83.67; Н 8.86. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}$. Вычислено, %: С 83.43; Н 9.63. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = 0$ (с 0.2; CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.93 с (3Н, CH_3 -8), 1.03-1.09 м (2Н, Н-5, Н-7), 1.17 с (3Н, CH_3 -10), 1.24 с (3Н, CH_3 -9), 1.31-1.34 м (1Н, Н-6), 1.50-1.59 м (2Н, Н-6, Н-7), 1.88 м (1Н, Н-4), 2.09-2.13 м (1Н, Н-5), 3.93 с (1Н, Н-2), 6.95 д (2Н, Н-12, Н-16, J 9 Гц), 7.30 м (3Н, Н-13, Н-14, Н-15). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 19.96 (С-8), 20.49 (С-10), 25.93 (С-5), 26.44 (С-6), 30.57 (С-9), 33.53 (С-3), 41.47 (С-7), 49.16 (С-4), 49.62 (С-1), 90.11 (С-2), 115.86 (С-12, С-16), 120.08 (С-14), 129.32 (С-13, С-15), 151.66 (С-11).

(1-Изопропил-4-метилциклогекс-3-енилокси)бензен 172е: бесцветная

маслянистая жидкость. Найдено, %: С 83.84; Н 8.90. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}$. Вычислено, %: С 83.43; Н 9.63. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.27 д (6Н, CH_3 -8, CH_3 -9, J 3 Гц), 1.44-1.48 м (1Н, Н-5), 1.73 с (3Н, CH_3 -10), 1.88-2.18 м (6Н, Н-3, Н-5, Н-6, Н-7), 5.46 м (1Н, Н-2), 7.01 м (2Н, Н-12, Н-16), 7.28 м (2Н, Н-13, Н-14, Н-15). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 23.39 (С-8, С-9), 24.19 (С-6), 24.52 (С-10), 27.16 (С-5), 31.09 (С-3), 43.95 (С-7), 82.64 (С-4), 120.75 (С-12, С-16), 123.06 (С-2),

124.17 (C-14), 128.84 (C-13, C-15), 134.09 (C-1), 155.49 (C-11).

1-метил-1-(4-метил-3-циклогексенил)этилфениловый эфир 173. ИК спектр (cm^{-1} , KBr): 1250 оч.с. и 1034 ср. ($\nu =\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1392 , 1370 ср. и 1170, 1154 ср. (колебания *гем*-диметильной группы), 1606 с. и 856 ср. ($\nu \text{ C}=\text{C}$ и $\delta \text{ C}=\text{C}$ в гексановом кольце), 694 с ($\delta \text{ CH}$ моно-замещенного бенз. кольца). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.31 с (3H, CH_3 -7), 1.05 с (6H, CH_3 -9, CH_3 -10), 5.37 м (1H, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 133.41 (C-1), 126.74 (C-2), 28.70 (C-3), 42.84 (C-4), 27.53 (C-5), 36.61 (C-6), 23.47 (C-7), 76.81 (C-8), 27.69 (C-9), 32.40 (C-10), 153.11 (C-11), 119.92 (C-12), 127.30 (C-13), 117.28 (C-14), 120.00 (C-16).

2-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-эндо-2-ил)фенол

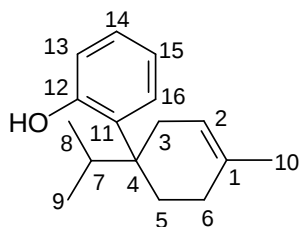
174:

полукристаллическая масса желтого цвета. Найдено, %: C 83.00; H 9.56. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}$. Вычислено, %: C 83.43; H 9.63. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -42.7$ (с 0.4; CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.83 с (3H, CH_3 -10), 0.985 с (3H, CH_3 -8), 1.13 с (3H, CH_3 -9), 1.52-1.66 м (2H, H-5, H-6), 1.81-1.84 м (2H, H-3, H-6), 1.84-1.92 м (2H, H-4, H-5), 2.18-2.26 м (1H, H-3), 3.55 д.д.д (1H, H-2, J 3.1 Гц, 5.6 Гц и 11.8 Гц), 4.72 с (1H, OH), 6.81 м (1H, H-13), 6.99 м (1H, H-15), 7.10 м (1H, H-14), 7.30 д (1H, H-16, J 7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.07 (C-10), 18.72 (C-9), 19.85 (C-8), 28.31 (C-5), 28.92 (C-3), 35.18 (C-6), 41.90 (C-4), 45.58 (C-2), 50.39 (C-1), 50.56 (C-7), 115.02 (C-13), 119.00 (C-15), 125.38 (C-16), 127.94 (C-11), 130.02 (C-14), 154.70 (C-12).

2-(1-Изопропил-4-метилциклогекс-3-ен-1-ил)фенол

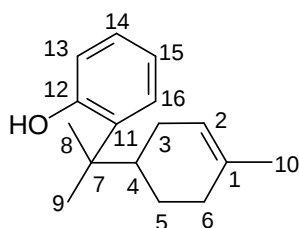
175:

вязкая



маслянистая жидкость светло-коричневого цвета. Найдено, %: C 83.15; H 9.52. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}$. Вычислено, %: C 83.43; H 9.63. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -3.1$ (с 0.9; CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.26 д (6H, CH_3 -8, CH_3 -9, J 3 Гц), 1.41-1.47 м (1H, H-5), 1.72 с (3H, CH_3 -10), 1.87-2.20 м (6H, H-3, H-5, H-6, H-7), 5.46 м (1H, H-2), 5.29 с (1H, OH), 7.00 д (2H, H-12, H-16, J 9 Гц), 7.09 т (1H, H-14, J 9 Гц), 7.29 т (2H, H-13, H-15, J 9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 23.38 (C-8, C-9), 24.17 (C-5), 24.51 (C-10), 27.14 (C-3), 31.07 (C-6), 43.93 (C-7), 82.66 (C-4), 120.73 (C-14), 123.05 (C-2), 124.16 (C-12, C-16), 128.83 (C-13, C-15), 134.11 (C-1), 155.48 (C-11).

2-[1-метил-1-(4-метил-3-циклогексенил)этил]фенол 176. Спектр ЯМР ^1H



(300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.34 с и 1.36 с (6H, CH_3 -9, CH_3 -10), 1.51 с (3H, CH_3 -7), 4.69 с (OH), 5.22 с (1H-2), 6.51-6.53 д.д. (1H-13, 1.3 и 3.2), 6.71-6.79 м (1H-14), 6.93-6.99 м (1H-15), 7.08-7.11 м (1H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 23.33 (C-7), 23.50 (C-9), 24.35 (C-10), 24.72 (C-5), 27.52 (C-3), 31.72 (C-6), 39.64 (C-4), 40.33 (C-8), 116.56 (C-13), 120.34 (C-2), 128.33 (C-14), 121.50 (C-15), 126.56 (C-16), 133.90 (C-11), 135.49 (C-1), 154.01 (C-12). Масс-спектр, m/z : M^+ 230, $(\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{11})^+$ 134, $(\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{13})^+$ 121, $(\text{HOC}_6\text{H}_5)^+$ 107, $(\text{C}_3\text{H}_5)^+$ 41.

Продукты алкилирования фенола (1S)-(-)- β -пиненом

2-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-эндо-2-ил)фенол 174: кристаллическая масса желтого цвета. Найдено (%): С, 83.00; Н, 9.56. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}$. Вычислено (%): С, 83.43; Н, 9.63. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +52.6$ (с 0.1; CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.82 с (3H, CH_3 -10), 0.98 с (3H, CH_3 -8), 1.13 с (3H, CH_3 -9), 1.81-1.84 м (2H, H-5, H-6), 1.88-1.94 м (2H, H-3, H-6), 2.01-2.11 м (2H, H-4, H-5), 2.57-2.64 м (1H, H-3), 3.52 д.д.д (1H, H-2, J 3.1 Гц, 5.6 Гц и 11.8 Гц), 4.82 с (1H, OH), 6.81-6.84 д.д. (1H, H-13, J 1.3 Гц и 6.6 Гц), 6.92-6.98 (т.д., 1H, H-15, J 1.2 Гц и 6.4 Гц), 7.08-7.14 т.д. (1H, H-14, J 1.5 Гц и 6 Гц), 7.19 (д., H-16, 1H, J 7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.09 (C-10), 18.75 (C-9), 19.88 (C-8), 28.33 (C-5), 28.94 (C-3), 35.21 (C-6), 41.93 (C-4), 45.60 (C-2), 50.41 (C-1), 50.58 (C-7), 115.06 (C-13), 119.06 (C-15), 125.41 (C-16), 127.96 (C-11), 130.04 (C-14), 154.76 (C-12).

1,7,7-Триметилбицикло-2-эндо-феноксибицикло[2.2.1]гептан 172с

бесцветная маслянистая жидкость. Найдено (%): С, 83.80; Н, 9.86. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}$. Вычислено (%): С, 83.43; Н, 9.63. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -101.1$ (с 0.5; CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.99 с (3H, CH_3 -10), 1.01 с (3H, CH_3 -8), 1.16 с (3H, CH_3 -9), 1.16-1.22 м (2H, H-5, H-6), 1.34-1.44 м (2H, H-3, H-6), 1.80-1.84 м (2H, H-4, H-5), 2.32-2.43 м (1H, H-3), 4.35 уш.д (1H, H-2, J 9.0 Гц), 6.90-6.99 м (3H, H-12, H-14, H-16), 7.30-7.35 м (2H, H-13, H-15). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.79 (C-10), 19.00 (C-9), 19.78 (C-8), 26.84 (C-5), 28.00 (C-3), 36.90 (C-6), 45.24 (C-4), 45.25 (C-2), 47.60 (C-1), 49.54 (C-7), 82.72 (C-11), 115.06 (C-12, C-16), 120.13 (C-14), 129.36 (C-13, C-15), 159.23 (C-12).

3,4,5,6-Тетрагидро-5-изопропил-2-метил-2,6-метано-2Н-1-бензоксоцин 170

маслянистая жидкость светло-желтого цвета. Найдено (%): С, 82.90; Н, 9.86. $C_{16}H_{22}O$. Вычислено (%): С, 83.43; Н, 9.63. $[\alpha]_D^{23} = +1.2$ (с 0.8; $CHCl_3$).

3,4,5,6-Тетрагидро-2-изопропил-5-метил-2,6-метано-2Н-1-бензоксоцин 171

маслянистая жидкость светло-желтого цвета. Найдено (%): С, 83.90; Н, 9.63. $C_{16}H_{22}O$. Вычислено (%): С, 83.43; Н, 9.63. $[\alpha]_D^{23} = 0$ (с 0.8; $CHCl_3$).

Спектральные характеристики соединений **170** и **171** соответствуют литературным данным [228].

3.9 Алкилирование 2-нафтола (1S)-(-)-β-пиненом в присутствии (PhO)₃Al

К нагретому до 160 °С 0.19 г (1.4 ммоль) фенола добавляли небольшими порциями алюминиевую стружку 0.017 г (0.14 ммоль). После полного взаимодействия алюминия с фенолом смесь охладили до 40 °С, после чего добавляли 2.0 г (14 ммоль) 2-нафтола и соответствующее количество (1, 2 или 0.5 эквивалента) β-пинена. Реакцию вели в токе аргона, поддерживая температуру расплава 160 и 100 °С в течение 6 часов. По окончании реакции реакционную смесь растворяли в $CHCl_3$, пропускали через небольшой слой Al_2O_3 , избыток растворителя удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разделяли колоночной хроматографией. Выходы продуктов реакции представлены в таблице 14. Характеристики выделенных индивидуальных соединений соответствуют представленным выше. Здесь приведены характеристики оптически активных соединений.

1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-эндо-2-ил)нафт-2-ол**156с:**

кристаллическое вещество коричневого цвета, т.пл. 135-137 °С. Найдено (%): С, 83.70; Н, 9.09. $C_{20}H_{24}O$. Вычислено (%): С, 85.67; Н, 8.63. $[\alpha]_D^{23} = +11.2$ (с 1.0; $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д., J/Гц): 0.80 с (3H, CH_3 -10), 1.02 с (3H, CH_3 -8), 1.26 с (3H, CH_3 -9), 1.81-1.84 м (2H, H-5, H-6), 1.88-1.94 м (2H, H-3, H-6), 2.01-2.11 м (2H, H-4, H-5), 2.57-2.64 м (1H, H-3), 4.18 д.д.д (1H, H-2, J 3.1 Гц, 5.6 Гц и 11.8 Гц), 5.29 с (1H, OH), 7.01 д (1H, H-13, J 7.8 Гц), 7.32 т (1H, H-17, J 6 Гц), 7.46 т (1H, H-16, J 6 Гц), 7.65 д (1H, H-15, J 7.8 Гц), 7.77 д (1H, H-14, J 7.8 Гц), 8.16 д (1H, H-18, J 6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д.): 15.57 (C-10),

19.03 (C-9), 19.90 (C-8), 28.25 (C-5), 28.79 (C-6), 31.04 (C-3), 40.72 (C-4), 46.29 (C-2), 48.01 (C-1), 53.28 (C-7), 119.01 (C-11), 119.47 (C-13), 122.73 (C-18), 124.12 (C-16), 125.89 (C-17), 128.35 (C-15), 128.68 (C-14), 129.54 (C-20), 136.34 (C-19), 152.77 (C-12).

1,7,7-Триметилбицикло-2-эндо-2-нафтоксибицикло[2.2.1]гептан 159с

бесцветная маслянистая жидкость. Найдено (%): С, 84.75; Н, 8.89. $C_{20}H_{24}O$. Вычислено (%): С, 85.67; Н, 8.63. $[\alpha]_D^{23} = -93.7$ (с 0.7; $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 1.04 с (3Н, CH_3 -10), 1.07 с (3Н, CH_3 -8), 1.10 с (3Н, CH_3 -9), 1.30-1.38 м (2Н, Н-5, Н-6), 1.43-1.47 м (2Н, Н-3, Н-6), 1.87-1.88 м (2Н, Н-4, Н-5), 2.38-2.42 м (1Н, Н-3), 4.58 д.д.д (1Н, Н-2, J 3.1 Гц, 5.6 Гц и 11.8 Гц), 7.10 с (1Н, Н-18), 7.23 д (1Н, Н-12, J 7.8 Гц), 7.39 т (1Н, Н-15, J 7.2 Гц), 7.50 т (1Н, Н-16, J 7.2 Гц), 7.78-7.85 м (3Н, Н-13, Н-14, Н-17). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 13.29 (C-10), 19.13 (C-8), 19.93 (C-9), 26.96 (C-5), 28.05 (C-6), 36.93 (C-3), 45.21 (C-4), 47.91 (C-1), 49.63 (C-7), 82.95 (C-2), 107.90 (C-18), 119.69 (C-12), 123.35 (C-16), 126.24 (C-17), 126.68 (C-14), 127.67 (C-15), 128.81 (C-20), 129.27 (C-13), 134.77 (C-19), 159.11 (C-11).

3.10 Алкилирование фенола β -пиненом в присутствии гетерогенных катализаторов (общая методика)

В двугорлой колбе, снабженной термометром и обратным холодильником, нагревали 2 г (21 ммоль) фенола **1** и 2.89 г (21 ммоль) β -пинена **168** при перемешивании в дихлорметане или гексане в присутствии Фибан К-1 и KSF. Реакции проводили в CH_2Cl_2 или гексане при перемешивании и кипячении в течение 6 часов.

Условия и выходы продуктов реакции представлены в таблице 15.

2-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-эндо-2-ил)фенол 174: $[\alpha]_D^{23} = +43.1$ (с 0.7; $CHCl_3$).

1,3,3-Триметил-2-феноксибицикло[2.2.1]гептан 172d:

бесцветная маслянистая жидкость. Найдено (%): С, 83.67, Н, 8.86. $C_{16}H_{22}O$. Вычислено (%): С, 83.43, Н, 9.63. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 0.93 с (3Н, CH_3 -9), 1.03-1.09 м (2Н, Н-5, Н-7), 1.14 м (1Н, Н-6), 1.17 с (3Н, CH_3 -8), 1.24 с (3Н, CH_3 -10), 1.40-1.45 м (1Н, Н-6), 1.50-1.59 м (2Н, Н-6, Н-7), 1.80-1.88 м (1Н, Н-4), 2.09-2.13 м

(1H, H-5), 3.93 с (1H, H-2), 6.95 д (2H, H-12, H-16, J 9 Гц), 7.30 м (3H, H-13, H-14, H-15). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 19.96 (C-8), 20.49 (C-10), 25.93 (C-5), 26.44 (C-6), 30.57 (C-9), 33.53 (C-3), 41.47 (C-7), 49.16 (C-4), 49.62 (C-1), 90.11 (C-2), 115.86 (C-12, C-16), 120.08 (C-14), 129.32 (C-13, C-15), 151.66 (C-11).

(1-Изопропил-4-метилциклогекс-3-ен-1-илокси)бензен 172е: бесцветная маслянистая жидкость. Найдено (%): С, 83.84; Н, 8.90. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}$. Вычислено (%): С, 83.43; Н, 9.63. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -43.1$ (с 0.7; CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.27 д (6H, CH_3 -8, CH_3 -9, J 3 Гц), 1.44-1.48 м (1H, H-5), 1.73 с (3H, CH_3 -10), 1.88-2.18 м (6H, H-3, H-5, H-6, H-7), 5.46 м (1H, H-2), 7.01 м (2H, H-12, H-16), 7.28 м (2H, H-13, H-14, H-15). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 23.39 (C-8, C-9), 24.19 (C-6), 24.52 (C-10), 27.16 (C-5), 31.09 (C-3), 43.95 (C-7), 82.64 (C-4), 120.75 (C-12, C-16), 123.06 (C-2), 124.17 (C-14), 128.84 (C-13, C-15), 134.09 (C-1), 155.49 (C-11).

2-(3-Изопропил-6-метилциклогекс-2-енил)фенол 181: вязкая маслянистая жидкость светло-коричневого цвета. Найдено, %: С, 83.01; Н, 9.00. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}$. Вычислено, %: С, 83.43; Н, 9.63. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.75 м (3H, CH_3 -10), 0.90 д (6H, CH_3 -8, CH_3 -9), 1.27-1.32 м (1H, H-5), 1.39-1.43 м (3H, H-4, H-5, H-6), 1.75 м (1H, H-6), 2.17-2.27 м (1H, H-7), 2.86 м (1H, H-3), 5.49 м (1H, H-2), 5.74 уш.с. (1H, OH), 6.81-6.85 м (1H, H-13), 7.06-7.12 м (2H, H-14, H-15), 7.20-7.29 м (1H, H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.54 (C-10), 20.08 (C-8, C-9), 24.51 (C-10), 25.56 (C-6), 30.32 (C-5), 33.85 (C-4), 35.02 (C-7), 37.19 (C-3), 115.03 (C-13), 117.97 (C-15), 122.78 (C-2), 127.35 (C-14), 129.69 (C-16), 138.86 (C-11), 143.46 (C-1), 153.73 (C-12).

3.11 Алкилирование двухатомных фенолов β -пиненом в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$

Методика алкилирования аналогична алкилированию двухатомных фенолов камфеном в присутствии алюминий содержащих катализаторов. Условия реакций и состав продуктов алкилирования представлен в таблицах 16 и 17.

4-(1,7,7-триметил-2-эндо-бицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)фенол 182с: бесцветная маслянистая жидкость. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.96 с (3H, CH_3 -10); 0.97 с (3H, CH_3 -8); 0.99 с (3H, CH_3 -9); 1.13-1.19 м (2H, H-5, H-6); 1.27-1.37 м (2H, H-3, H-6); 1.78-1.81 м (2H, H-4, H-5); 2.39-2.41 м (1H,

H-3); 4.35 уш.д (1H, H-2, J 9.0 Гц); 5.42 с (1H, OH); 6.87-6.96 м (3H, H-12, H-16); 7.27-7.33 м (2H, H-13, H-15). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.80 (C-10); 19.00 (C-9); 19.78 (C-8); 26.84 (C-5); 28.00 (C-3); 36.90 (C-6); 45.23 (C-4); 47.60 (C-7); 47.60 (C-1); 82.74 (C-2); 115.49 (C-12, C-16); 129.37 (C-13, C-15); 149.35 (C-14); C-159.22 (C-11).

4-(1-изопропил-4-метилциклогекс-3-ен-1-илокси)фенол 182d: бесцветная маслянистая жидкость. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.27 д (6H, CH_3 -8, CH_3 -9, J 3 Гц); 1.44-1.48 м (1H, H-5); 1.73 с (3H, CH_3 -10); 1.88-2.18 м (6H, H-3, H-5, H-6, H-7); 5.32 с (1H, OH); 5.46 м (1H, H-2); 7.01 м (2H, H-12, H-16); 7.28 м (2H, H-13, H-15). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 23.39 (C-8, C-9); 24.19 (C-6); 24.52 (C-10); 27.16 (C-5); 31.09 (C-3); 43.95 (C-7); 82.64 (C-4); 120.75 (C-12, C-16); 123.06 (C-2); 128.84 (C-13, C-15); 134.09 (C-1); 149.93 (C-14); 155.49 (C-11).

4-(1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)фенол 182e: бесцветная маслянистая жидкость. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.89 с (3H, CH_3 -8), 1.03-1.09 м (2H, H-5, H-7), 1.13 с (3H, CH_3 -10), 1.21 с (3H, CH_3 -9), 1.46-1.49 м (1H, H-6), 1.54-1.59 м (2H, H-6, H-7), 1.80 м (1H, H-4), 2.09-2.13 м (2H, H-5), 3.90 с (1H, H-2), 5.42 с (1H, OH), 6.88 д (1H, H-16, J 9 Гц), 6.93 д (2H, H-12, J 9 Гц), 7.26 м и 7.29 м (по 1H, H-15, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 19.96 (C-9), 20.49 (C-10), 25.93 (C-5), 26.44 (C-6), 30.57 (C-9), 33.53 (C-6), 40.07 (C-3), 41.47 (C-7), 49.16 (C-4), 49.62 (C-1), 90.11 (C-2), 115.86 (C-12, C-16), 129.32 (C-13, C-15), 151.66 (C-14), 167.35 (C-11).

2,6-Ди-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-эндо-2-ил)бенз-1,4-диол 183с: Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.83 с (3H, CH_3 -10), 0.97 с (3H, CH_3 -8), 1.10 с (3H, CH_3 -9), 1.36-1.40 м (2H, H-5, H-6), 1.67-1.70 м (2H, H-3, H-6), 1.81-1.86 м (2H, H-4, H-5), 2.17-2.21 м (1H, H-3), 3.49 д.д.д. (1H, H-2, J 3.1 Гц, 5.6 Гц и 11.8 Гц), 4.52 уш.с (2H, OH), 6.62-6.80 м (2H, H-14, H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.85 (C-10), 18.76 (C-9), 19.86 (C-8), 28.31 (C-5), 28.93 (C-3), 34.97 (C-6), 41.78 (C-4), 45.59 (C-2), 50.30 (C-1), 50.69 (C-7), 113.79 (C-14), 115.95 (C-16), 134.67 (C-11, C-13), 149.93 (C-15), 154.67 (C-12).

2-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-эндо-2-ил)бенз-1,4-диол 185с. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.83 с (3H, CH_3 -10), 0.99 с (3H, CH_3 -8), 1.13 с (3H, CH_3 -9), 1.35-1.42 м (2H, H-5, H-6), 1.66-1.72 м (2H, H-3, H-6), 1.81-1.89 м (2H,

H-4, H-5), 2.16-2.32 м (1H, H-3), 3.57 д.д.д (1H, H-2, J 3.1 Гц, 5.6 Гц и 11.8 Гц), 4.82 уш.с (2H, OH), 6.66-7.12 м (3H, H-13, H-14, H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.88 (C-10), 18.78 (C-9), 19.88 (C-8), 28.37 (C-5), 28.82 (C-3), 34.75 (C-6), 41.35 (C-4), 45.60 (C-2), 50.35 (C-1), 50.60 (C-7), 115.38 (C-13), 129.84 (C-14, C-16), 134.67 (C-11), 148.93 (C-15), 154.42 (C-12).

2-(1-Изопропил-4-метилциклогекс-3-ен-1-ил)бенз-1,4-диол 185d. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.95 д (6H, CH_3 -8, CH_3 -9, J 3 Гц), 1.13-1.19 м (1H, H-5), 1.39 с (3H, CH_3 -10), 1.71-2.26 м (6H, H-3, H-5, H-6, H-7), 4.85 уш.с (2H, OH), 4.94 м (1H, H-2), 6.61-7.12 м (3H, H-13, H-14, H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 22.02 (C-8, C-9), 23.38 (C-6), 23.79 (C-10), 26.78 (C-5), 30.57 (C-3), 43.95 (C-7), 82.64 (C-4), 120.75 (C-12, C-16), 123.06 (C-2), 115.08 (C-13), 134.09 (C-1), 134.58 (C-11), 149.14 (C-15), 155.49 (C-12).

2-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бенз-1,4-диол 185e. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.83 с (3H, CH_3 -8), 1.12-1.16 м (2H, H-5, H-7), 1.15 с (3H, CH_3 -10), 1.23 с (3H, CH_3 -9), 1.40-1.47 м (1H, H-6), 1.50-1.59 м (2H, H-6, H-7), 1.80 м (1H, H-4), 2.10-2.16 м (2H, H-5), 3.90 с (1H, H-2), 4.69 уш.с (2H, OH), 6.60-7.12 м (3H, H-13, H-14, H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 19.97 (C-9), 20.50 (C-10), 25.93 (C-5), 26.48 (C-6), 30.55 (C-9), 33.56 (C-6), 40.10 (C-3), 41.43 (C-7), 49.17 (C-4), 49.60 (C-1), 90.10 (C-2), 113.14 (C-13), 115.69 (C-14, C-16), 131.28 (C-11), 149.14 (C-15), 150.46 (C-12).

3,4,5,6-Тетрагидро-5-изопропил-2-метил-2,6-метано-2H-1-бензоксоцин-9-ол 186: маслянистая жидкость светло-желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.01 д (3H, CH_3 -15, J 6.5 Гц), 1.07 д (3H, CH_3 -16, J 6.5 Гц); 1.15-1.17 м (1H, H-6); 1.37 с (3H, CH_3 -17); 1.52-1.61 м (4H, H-7, H-8, H-9); 1.64-1.71 м (1H, H-8); 1.80-1.87 м (1H, H-14); 1.92 д.д.(1H, H-9, J 13 Гц и 3 Гц); 2.99 м (1H, H-5); 5.12 уш.с (1H, OH); 6.52-6.77 м (3H, H-10, H-11, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.02 (C-7); 21.26 (C-16); 22.00 (C-15); 26.28 (C-14); 29.37 (C-17); 30.53 (C-9); 34.76 (C-5); 35.22 (C-8); 47.26 (C-6); 74.31 (C-1); 114.59 (C-10); 115.42 (C-13); 116.01 (C-11); 128.46 (C-4); 147.92 (C-3); 150.58 (C-12).

3,4,5,6-Тетрагидро-2-изопропил-5-метил-2,6-метано-2H-1-бензоксоцин-9-ол 187: маслянистая жидкость светло-желтого цвета. Вычислено (%): C, 78.01; H, 9.00. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.03 д (3H, CH_3 -15, J 7 Гц);

1.05 д (3H, CH₃-16, J 7 Гц); 1.18 д (3H, CH₃-17, J 7 Гц); 1.24-1.29 м (1H, H-7); 1.60-1.64 м (1H, H-9); 1.67-1.70 м (1H, H-7, 2H, H-8); 1.79-1.84 м (1H, H-14); 1.87-1.89 м (1H, H-6); 1.97 д.д. (1H, H-9, J 13 Гц и 3 Гц); 2.67 м (1H, H-5); 5.12 уш.с (1H, OH); 6.81-6.86 м (1H, H-13); 7.04 д (1H, J 1.5, H-11); 7.12 д (1H, H-10, J 7.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 16.99 (C-16); 17.13 (C-15); 17.77 (C-17); 23.90 (C-7); 24.43 (C-9); 29.55 (C-8); 34.76 (C-6); 37.70 (C-14); 38.89 (C-5); 78.80 (C-1); 114.32 (C-10); 115.35 (C-13); 115.42 (C-11); 129.03 (C-4); 147.92 (C-3); 150.69 (C-12).

3,4,5,6-Тетрагидро-5-изопропил-2-метил-2,6-метано-2H-1-

бензо[*b*]оксоцин-10-ол 190: маслянистая жидкость коричневого цвета. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J /Гц): 0.97 (д, 3H, CH₃-15, J 6.5 Гц); 1.07 (д, 3H, CH₃-16, J 6.5 Гц); 1.19-1.21 (м, 1H, H-6); 1.37 (с, 3H, CH₃-17); 1.51 (м, 4H, H-7, H-8, H-9); 1.59-1.69 (м, 1H, H-8); 1.77-1.81 (м, 1H, H-14); 1.89 (д.д., 1H, J 13 Гц и 3 Гц, H-9); 3.00 (м., 1H, H-5); 5.02 (уш.с, 1H, OH); 6.33-6.36 (м, 2H, H-10, H-12), 6.83 (д, 1H, J 8.7 Гц, H-13). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 19.85 (C-7); 21.22 (C-16); 22.05 (C-15); 26.26 (C-14); 29.30 (C-17); 30.85 (C-9); 33.86 (C-5); 35.00 (C-8); 47.42 (C-6); 74.84 (C-1); 101.94 (C-10); 106.46 (C-12); 120.33 (C-4); 128.65 (C-13); 154.96 (C-3); 157.42 (C-11).

3,4,5,6-Тетрагидро-2-изопропил-5-метил-2,6-метано-2H-1-бензо[*b*]оксо-

цин-10-ол 191: маслянистая жидкость коричневого цвета. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J /Гц): 0.94 (д, 3H, CH₃-15, J 7 Гц); 0.97 (д, 3H, CH₃-16, J 7 Гц); 1.14 (д, 3H, CH₃-17, J 7 Гц); 1.21-1.31 (м, 1H, H-7); 1.66-1.69 (м, 1H, H-9); 1.73-1.78 (м, 1H, H-7, 2H, H-8); 1.82-1.87 (м, 1H, H-14); 1.89-1.96 (м, 1H, H-6); 1.99 (д.д., 1H, J 13 Гц и 3 Гц, H-9); 2.66 (м, 1H, H-5); 5.37 (уш.с, 1H, OH); 6.15-6.29 (м, 3H, H-10, H-12, H-13). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 17.03 (C-16); 17.11 (C-15); 17.65 (C-17); 23.78 (C-7); 24.43 (C-9); 29.39 (C-8); 34.74 (C-6); 37.69 (C-14); 38.77 (C-5); 79.37 (C-1); 101.80 (C-10); 102.90 (C-12); 120.31 (C-4); 128.84 (C-13); 153.37 (C-3); 155.67 (C-11).

3-(1,7,7-триметил-2-эндо-бицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)фенол 194:

маслянистая жидкость желтоватого цвета. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J /Гц): 0.96 (с, 3H, CH₃-10); 0.98 (с, 3H, CH₃-8); 0.99 (с, 3H, CH₃-9); 1.24-1.29 (м, 2H, H-5, H-6); 1.77-1.80 (м, 2H, H-3, H-6); 2.20-2.27 (м, 2H, H-4, H-5); 2.36-2.41 (м, 1H,

H-3); 4.31 (уш.д, 1H, J 9.0 Гц, H-2); 4.96 (с, 1H, OH); 6.32-6.41 (м, 3H, H-12, H-14, H-16), 6.85-6.88 (м, 1H, H-15). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.74 (C-10); 18.96 (C-9); 19.76 (C-8); 26.82 (C-5); 27.97 (C-3); 36.95 (C-6); 45.24 (C-4); 47.44 (C-7); 47.60 (C-1); 82.64 (C-2); 101.38 (C-12); 107.09 (C-14); 107.38 (C-16); 128.32 (C-15); 152.96 (C-11, C-13).

4-(1,7,7-экзо-триметил-эндо-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бензен-1,3-диол

196: маслянистая жидкость коричневого цвета. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.85 (с, 3H, CH_3 -10); 0.98 (с, 3H, CH_3 -8); 1.10 (с, 3H, CH_3 -9); 1.32-1.38 (м, 2H, H-5, H-6); 1.51-1.72 (м, 2H, H-3, H-6); 1.73-1.82 (м, 2H, H-4, H-5); 2.39-2.44 (м, 1H, H-3); 3.61 (д.д.д, 1H, J 3.1 Гц, 5.6 Гц и 11.8 Гц, H-2); 4.86 (с, 1H, OH); 6.33-6.40 (м, 2H, H-13, H-15); 6.83-6.86 (м, 1H, H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.85 (C-10); 18.99 (C-9); 19.84 (C-8); 28.03 (C-5); 28.73 (C-3); 35.00 (C-6); 39.95 (C-4); 46.32 (C-2); 47.42 (C-1); 52.70 (C-7); 101.95 (C-13); 106.97 (C-15); 128.69 (C-16); 132.46 (C-11); 155.09 (C-12, C-14).

3.12 Алкилирование фенолята алюминия (α)- β -пиненом (общая методика)

К нагретому до 160 °С фенолу 2 г (21 ммоль) добавляли небольшими порциями 0.18 г (2.1 ммоль) алюминиевой стружки. После полного взаимодействия алюминия с фенолом реакционную смесь охлаждали до 40 °С, после чего добавляли 2.89 г (21 ммоль) пинена. Реакции проводили, поддерживая температуру 160 °С и 100 °С в течение 6 часов. Полученную реакционную смесь делили с помощью колоночной хроматографии (элюент - петролейный эфир-диэтиловый эфир с постепенным увеличением последнего). Условия и выходы продуктов реакции представлены в таблице 18.

3.13 Перегруппировка фенилборнилового эфира в присутствии AlCl_3 и $\text{F}_3\text{B} \cdot \text{Et}_2\text{O}$

В двугорлой колбе, снабженной обратным холодильником и термометром, нагревали до 160 °С 0.20 г фенилборнилового эфира **172с** и 0.02 г эфирата F_3B (или AlCl_3). Реакцию вели без растворителя в токе аргона, поддерживая температуру расплава 160 и 100 °С. По окончании реакции реакционную смесь растворяли в

CHCl_3 , пропускали через небольшой слой Al_2O_3 , избыток растворителя удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь хроматографировали на силикагеле. Выходы продуктов реакции представлены в таблице 19.

3.14 Алкилирование фенолята алюминия терпеновыми спиртами (общая методика)

К нагретому до 160-170 °С фенолу 0.60 г (19 ммоль) добавляли небольшими порциями алюминиевую стружку 0.17 г (6 ммоль). После полного растворения алюминия в феноле, раствор охлаждали до 40 °С, затем добавляли 6 ммоль терпенового спирта. Реакцию вели при нагревании до полной конверсии спирта (контроль методами ГЖХ и ТСХ). По окончании реакции смесь охлаждали, разбавляли диэтиловым эфиром, промывали 10%-ным раствором соляной кислоты для разложения алкоксида алюминия, 5%-ным раствором NaOH и водой до нейтральной реакции. Органический слой высушивали безводным Na_2SO_4 , растворитель упаривали.

Смесь продуктов реакции хроматографировали на силикагеле (Silica gel 70/230μ, элюент – петролейный эфир– Et_2O с увеличением доли последнего). Условия алкилирования и состав продуктов реакции представлены в таблицах 20-28.

Алкилирование фенола терпеновыми спиртами в присутствии эквимольных количеств изопропилата алюминия

Алкилирование и обработку реакционной смеси проводили аналогично методике, представленной выше. Загрузку реагентов осуществляли одновременно.

3.14.1 Алкилирование $(\text{PhO})_3\text{Al}$ ментолом

4-(2-(4-Метилциклогексил)пропан-2-ил)фенол 206. Светло-желтое масло. ИК спектр (тонкий слой, v/cm^{-1}): 3329 (vOH фенол), 1612 и 1595 ($\text{v C}=\text{C}$ бензольного кольца), 1367 и 1382 (δ_s *гем*-диметильной группы), 1450 (δ_{as} CH_3), 1242 ($\delta =\text{C}-\text{O}$), 1180 (δ CH бензольного кольца) 826 (δCH , *пара*-замещенного бензольного кольца). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.84 д (3H, CH_3 -7, J 6 Гц); 0.87-0.90 м (2H, 1H_e -3, 1H_e -5); 0.92-0.95 м (2H, 1H_e -2, 1H_e -6); 0.96-0.97 м (1H, H-4); 1.24 с (6H, CH_3 -10, CH_3 -9); 1.36 т.т (1H, H-1, J 3 Гц и 11 Гц); 4.9 с (1H, OH); 6.77 д (4H, 2H-13, 2H-15, J 9 Гц); 7.19 д (4H, 2H-12, 2H-16, J 9 Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 21.6 (C-7); 25.5 (C-10, C-9); 27.7 (C-3, C-5); 32.8 (C-1); 35.8 (C-2, C-6); 49.6 (C-4); 51.7 (C-8); 114.5 (C-13, C-15); 127.3 (C-12, C-16); 142.7 (C-11); 152.9 (C-14).

2-(2-(4-Метилциклогексил)пропан-2-ил)фенол 207. Светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.80 д (3H, CH_3 -7, J 6 Гц); 0.88-1.0 м (2H, 1H_e -3, 1H_e -5); 1.15-1.24 м (1H, H-1); 1.18-1.3 м (2H, 1H_e -2, 1H_e -6); 1.34 с (6H, CH_3 -10, CH_3 -9); 1.43-1.48 м (2H, 1H_a -2, 1H_a -6); 1.63-1.68 м (2H, 1H_a -3, 1H_a -5); 2.10 т.т (1H, H-4, J 11.7 Гц и 2.7 Гц); 4.74 с (1H, OH); 6.65 дд (1H, H-13, J 7.8 Гц и 1.3 Гц); 6.87 дт (1H, H-15, J 7.6 Гц и 1.3 Гц); 7.08 дт (1H, H-14, J 7.8 Гц и 1.6 Гц); 7.21 дд (1H, H-12, J 7.8 Гц и 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 22.3 (C-7); 24.3 (C-9); 24.4 (C-10); 28.0 (C-3, C-5); 33.0 (C-1); 35.9 (C-2, C-6); 40.7 (C-8); 43.6 (C-4); 116.6 (C-15); 120.3 (C-13); 126.7 (C-12); 128.5 (C-14); 135.9 (C-11); 159.9 (C-16).

2-(2-(3-Метилциклогексил)пропан-2-ил)фенол 208. Светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.87-0.88 д (3H, CH_3 -7, J 5 Гц); 1.02-1.09 м (2H, 1H_e -3, 1H_e -2); 1.22-1.24 м (1H_e -5); 1.27-1.28 м (1H, H-1); 1.34-1.35 м (1H_e -6); 1.39 с (6H, CH_3 -9, CH_3 -10); 1.46-1.49 м (1H_a -6); 1.59-1.69 м (1H_a -5); 1.95 д (1H_a -2, J 6 Гц); 4.73 с (1H, OH); 6.64 дд (1H, H-13, J 7.8 Гц и 1.3 Гц); 6.89 дт (1H; H-15, J 7.6 Гц и 1.3 Гц); 7.07 дт (1H, H-14, J 7.8 Гц и 1.6 Гц); 7.4 дд (1H; H-12, J 7.8 Гц и 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 21.10 (C-7); 29.00 (C-9, C-10); 32.90 (C-6); 34.10 (C-2); 35.9 (C-4); 37.90 (C-3); 38.2 (C-5); 44.20 (C-8); 47.2 (C-1); 116.3 (C-13); 120.5 (C-15); 126.9 (C-12); 128.1 (C-14); 135.0 (C-11); 154.2 (C-16).

2-(2-Изопропил-5-метилциклогексил)фенол 209. Светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.70 д (3H, J 6 Гц, CH_3 -10); 0.82 д (3H, CH_3 -9, J 6 Гц); 0.90 д (3H, CH_3 -7, J 6 Гц); 1.01-1.05 м (1H, H-1); 1.06-1.11 м (1H_a -2); 1.17-1.22 м (2H, 1H_a -6, 1H_e -6); 1.38-1.40 м (1H_e -2); 1.51-1.53 м (2H, 1H_a -4, 1H -8); 1.80-1.85 м (2H, 1H_a -5, 1H_e -5); 2.92 т (1H, H_a -3, J 12 Гц); 4.68 с (1H, OH); 6.74-6.76 м (1H, H-15); 6.89-6.94 м (1H, H-14); 7.02-7.07 м (1H, H-13); 7.14-7.17 м (1H, H-12). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.8 (C-7); 19.9 (C-9); 21.6 (C-10); 24.7 (C-5); 27.5 (C-1); 33.3 (C-3); 35.3 (C-6); 44.6 (C-2); 46.8 (C-4); 115.3 (C-15); 121.0 (C-13); 126.2 (C-14); 126.7 (C-12); 127.4 (C-11); 155.6 (C-16).

(2-Изопропил-5-метилциклогексилокси)бензол 210. Бесцветные кристаллы, т.пл. 61 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.76 д (3H, CH_3 -7, J 6 Гц); 0.89-0.91 с (3H, CH_3 -10); 0.95 д (3H, J 6 Гц, CH_3 -9); 0.98-0.99 м (1H_e -6); 1.02-1.03 м (1H_e -2); 1.10-1.12 м (1H_a -5); 1.25-1.27 м (1H_e -1); 1.5 тт (1H, H-2, J 3 Гц и 6.6 Гц); 1.68-1.70 м (1H_e -6); 1.73-1.74 м (1H_e -5); 2.18-2.22 м (1H_a -2); 2.23-2.27 м (1H_a -8); 4.04 д.т (1H, H-3, J 6 Гц и 10 Гц); 6.90-6.95 м (3H, 1H-12, 1H-14, 1H-16); 7.25-7.30 м (2H, 1H-13, 1H-15). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.5 (C-7); 21.3 (C-9); 22.5 (C-10); 23.7 (C-5); 26.0 (C-8); 34.5 (C-6); 31.4 (C-1); 40.3 (C-2); 48.1 (C-4); 74.4 (C-3); 115.8 (C-12, C-16); 120.4 (C-14); 129.4 (C-13, C-15).

Смесь $\Delta 2$ - и $\Delta 3$ -*n*-ментенов 211a и 211b. Светло-желтое масло. ИК спектр (тонкий слой, $\nu/\text{см}^{-1}$): 2951 и 2924 (ν CH_3 , CH_2), 1597 (ν $\text{CH}=\text{CH}$), 1367 и 1382 (δ_s *гем*-диметильной группы), 1450 (δ_{as} CH_3), 1375 (δCH *гем*-диметильной группы). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.90 д (6H, CH_3 -10, CH_3 -9, J 6 Гц); 0.94 д (6H, CH_3 -10 1 , CH_3 -9 1 , J 6 Гц); 0.99 д (6H, CH_3 -7, CH_3 -7 1 , J 6 Гц); 1.23-1.27 м (6H, 2H-5, 2H-6, 2H-5 1 , 2H-6 1); 1.53-1.67 м (2H, 1H-8, 1H-8 1); 1.97-2.18 м (2H, 1H-1, 1H-1 1); 5.36-5.37 м (1H-3 1); 5.53 с (2H, 1H-2, 1H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 18.83 (C-7 1); 19.15 (C-7); 20.83 (C-9); 21.19 (C-10); 21.42 (C-10, C-9); 25.59 (C-2 1); 28.31 (C-8); 30.52 (C-8 1); 31.01 (C-5 1); 31.56 (C-5); 31.75 (C-1 1); 33.49 (C-1); 35.8 (C-6); 41.5 (C-4); 117.44 (C-2); 129.48 (C-3 1); 133.57 (C-3); 142.77 (C-4 1).

3.14.2 Алкилирование $(\text{PhO})_3\text{Al}$ борнеолом (или изоборнеолом) и фенола борнеолом (или изоборнеолом) в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$

Условия реакции и состав продуктов алкилирования представлен в таблицах . По данным ЯМР спектроскопии установлено, что структура выделенных соединений соответствует ранее описанным терпенофенолам.

Алкилирование фенола борнеолом и изоборнеолом с использованием каталитических количеств органоалюминиевых соединений.

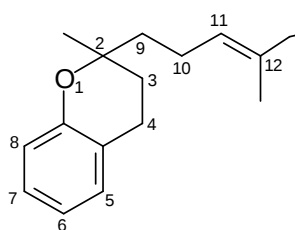
В двугорлой колбе на 100 мл, снабженной термометром и обратным холодильником нагревали 1.22 г (13 ммоль) фенола, 2.00 г (13 ммоль) изоборнеола (борнеола) и 10 % масс. катализатора $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ или $(\text{PhO})_3\text{Al}$. За ходом реакции следили методами ГЖХ и ТСХ (петролейный эфир- Et_2O , 3:1). Обработку реакционной смеси и разделение продуктов реакции проводили стандартным способом, представленным выше.

Спектральные и физико-химические свойства выделенных продуктов совпадают с описанными ранее.

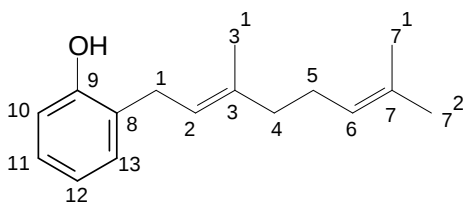
3.14.3 Алкилирование $(PhO)_3Al$ гераниолом. Алкилирование фенола гераниолом в присутствии $(PhO)_3Al$ или $(i-PrO)_3Al$

Реакции проводили по методикам представленным выше. Реакционную смесь разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (Silica gel 70/230 μ , элюент – петролейный эфир– Et_2O с увеличением доли последнего).

Условия алкилирования, выход и состав продуктов реакции представлены в таблице 23, 24.



2-Метил-2-(4-метилпент-3-енил)хроман 212. Светло-желтое масло. ИК спектр (тонкий слой, ν/cm^{-1}): 1676 (ν C=C, геранильного фрагмента), 888 (δ CH_2 в хромановом кольце), 1616-1492 (ν C=C, аром. кольца), 756 (δ CH, внеплоскостные колебания *орто*-замещенного аром. кольца), 1460 и 1380 ($=C(CH_3)_2$), 1244-1232 (ν_{as} $=C-O-C$), 1112 (ν_s $=C-O-C$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 1.31 с (3H, CH_3-2^1); 1.61 с (3H, CH_3-12^1); 1.70 с (3H, CH_3-12^2); 2.08-2.14 м (2H-10), 2.76 т (2H, H-9, J 7.8 Гц); 5.10 т (1H, H-11, J 2.8 Гц); 6.89-6.90 м (4H, 2H-3, 2H-4); 7.05 д (1H, H-5, J 7.6 Гц); 6.75-6.89 м (3H, 1H-6, 1H-7, 1H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 17.57 (C-12²); 25.65 (C-12¹); 30.95 (C-2¹); 22.28 (C-10); 40.11 (C-9); 75.92 (C-2); 117.28 (C-6); 118.93 (C-3); 120.51 (C-4a); 122.83 (C-13); 124.41 C(11); 126.97 (C-7); 127.20 (C-5); 131.26 (C-12); 131.58 (C-4); 153.98 (C-8a).



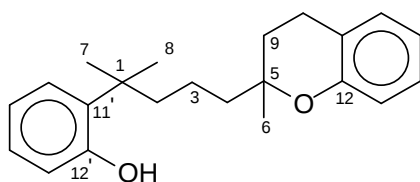
2-(3,7-Диметилокта-2,6-диенил)фенол 213. Светло-желтое масло. ИК спектр (тонкий слой, ν/cm^{-1}): 3472 (ν OH), 1260 (ArOH), 3040 (ν_{as} Cap.H), 1612 и 1594 (ν C=C аромат. кольца), 754 и 884 (δ CH *орто*-замещение бензольного кольца), 1334 и 1492 (δ CH_3 , CH_2 , CH), 1380 (δ_s CH_3), 1676 и 835 (ν C=C, δ CH геранильного фрагмента). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 1.60 с (3H, *trans*, CH_3-7^2); 1.68 с (3H, *cis*, CH_3-7^1); 1.73 с (3H, CH_3-3^1); 2.08-2.15 м (4H, 2H-4, 2H-5); 3.38 д (2H, H-1, J 6.8 Гц); 5.08 т (1H, H-6, J 3.6 Гц); 5.17 с (1H, OH); 5.35 т (1H, H-2, J 3.6 Гц); 6.81 д (1H, H-10, J 8.0 Гц); 6.88 т (1H, H-12, J 3.8 Гц); 7.11-7.15 м (2H, 1H-11, 1H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 16.13 (C-3¹, CH_3 , *trans*); 17.66 (C-7¹, CH_3 , *cis*); 25.65 (C-7²,

trans); 26.40 (C-5); 29.70 (C-1); 39.68 (C-4, *trans-trans*); 115.77 (C-10); 120.68 (C-12); 121.65 (C-8); 123.85 (C-2); 126.83 (C-6); 127.48 (C-13); 129.95 (C-11); 131.92 (C-7); 138.46 (C-3); 154.37 (C-OH).

(E)-(3,7-Диметилокта-2,6-диенилокси)бензол 214. Светло-желтое масло. ИК спектр (тонкий слой, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1604, 1592 и 1500 (ν C=C, аром. кольца), 756 (δ CH, внеплоскостные колебания моно-замещенного аром. кольца), 1242 (ν =C-O), 1460 и 1380 ($=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1676 (ν C=C, геранильного фрагмента), 835 (δ CH, геранильного фрагмента). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.63 с (3H, CH_3 -7²); 1.68 с (3H, CH_3 -7¹); 1.73 с (3H, CH_3 -3¹); 2.03-2.14 м (4H, 2H-4, 2H-5); 4.54 д (2H, H-1, J 8 Гц); 5.10 т (1H, H-6, J 1.6 Гц); 5.50 т (1H, H-2, J 4 Гц); 6.91 т (1H, H-11, J 2.8 Гц); 6.94 д (2H, 1H-9, 1H-13, J 8 Гц); 7.25 д (2H, 1H-10, 1H-12, J 8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.03 (C-3¹); 17.68 (C-7¹); 25.67 (C-7²); 26.31 (C-5); 39.55 (C-4); 64.76 (C-1); 121.12 (C-2); 124.25 (C-6); 131.65 (C-7); 141.03 (C-3); 114.71 (C-8, C-10); 129.63 (C-11, C-13); 120.55 (C-11); 158.84 (C-9).

4-(3,7-Диметилокта-2,6-диенил)фенол 215. Желтое масло. ИК спектр (тонкий слой, $\nu/\text{см}^{-1}$): 3380 (ν OH), 2972 и 2864 ($\nu_{\text{as}}\nu_{\text{s}}$ CH_3 , CH_2), 1672 (ν C=C, геранильного фрагмента), 1454 и 1380 (ν_{s} $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3040 (ν C-H бенз. кольца), 1618, 1604 и 1516 (ν C=C, бензольного кольца), 828 (δ C-H, *пара*-замещение бензольного кольца). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.68 с (3H, CH_3 -7¹); 1.60 с (3H, CH_3 -7²); 1.70 с (3H, CH_3 -3¹); 2.02–2.13 м (4H, 2H-4, 2H-5); 3.27 д (2H, H-1, J 7.2 Гц); 5.24 с (1H, OH); 5.09 тт (1H, H-6, J 1.6 и 6.8 Гц); 5.30 дтт (1H, H-2, J 1.2 и 7.2 Гц); 6.74 д (2H, 1H-12, J 8.4 Гц, 1H-10); 7.02 д (2H, 1H-9, 1H-13, J 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.02 (C-3¹); 17.66 (C-7¹); 25.68 (C-7²); 26.58 (C-5); 33.13 (C-1); 39.67 (C-4); 115.15 (C-12, C-10); 129.32 (C-13, C-9); 124.20 (C-6); 123.38 (C-2); 131.42 (C-7); 133.87 (C-8); 135.87 (C-3); 153.51 (C-11).

2-[1,1-Диметил-4-(2-метил-хроман-2-ил)бутил]фенол 216: желтое масло.

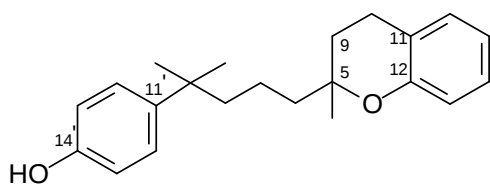


ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3531 (ν OH), 2953 и 2866 ($\nu_{\text{as}}\nu_{\text{s}}$ CH_3 , CH_2), 1581 и 1604 (ν C=C, ароматического кольца), 1446 и 1380 (ν_{s} $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1242 (ν =C-O), 752 (δ C-H, *орто*-замещение ароматического кольца).

Найдено, %: С 81.21; Н 8.30. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 81.44; Н 8.70. Спектр ПМР (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.26 с (3H, CH_3 -6), 1.45 с (6H, CH_3 -7, CH_3 -8), 1.60-

1.63 м (2H, H-4), 1.74-1.81 м (4H, 2H-2, 2H-3), 1.91-1.94 м (2H, H-9), 2.72-2.77 м (2H, H-10), 4.92 с (1H, OH), 6.66-6.69 м (1H, H-13'), 6.83-6.96 м (3H, 1H-14', 1H-13, H-15), 7.08-7.16 м (3H, 1H-15', 1H-16', 1H-14), 7.25-7.26 м (1H, H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 19.31 (C-3), 22.15 (C-10), 24.29 (C-6), 28.24 (C-7, C-8), 30.81 (C-9), 38.03 (C-1), 40.38 (C-4), 41.35 (C-2), 76.48 (C-5), 116.44 (C-13'), 117.31 (C-13), 119.57 (C-15), 120.55 (C-15'), 121.34 (C-11), 127.05 (C-16), 127.24 (C-14), 128.20 (C-14'), 129.45 (C-16'), 134.56 (C-11'), 153.99 (C-12), 154.18 (C-12').

4-[1,1-Диметил-4-(2-метил-хроман-2-ил)бутил]фенол 217: светло желтое



масло. Найдено, %: С 81.20; Н 8.51. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_2$.

Вычислено, %: С 81.44; Н 8.70. Спектр ПМР (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.26 с (3H, CH_3 -6), 1.32 с (6H, CH_3 -7, CH_3 -8), 1.41-1.43 м (2H,

H-4), 1.55-1.65 м (4H, 2H-2, 2H-3), 1.73-1.81 м (2H, H-9), 2.71-2.78 м (2H, H-10), 5.05 с (1H, OH), 6.81 д (2H, J 8.6, 1H-13', 1H-15'), 6.84-6.89 м (2H, 1H-13, H-15), 7.08-7.13 м (2H, 1H-16, 1H-14), 7.23 д (2H, J 8.6, H-12', H-16'). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 18.85 (C-3), 22.12 (C-10), 24.24 (C-6), 28.27 (C-7, C-8), 30.83 (C-9), 37.20 (C-1), 40.36 (C-4), 45.06 (C-2), 76.34 (C-5), 114.85 (C-13', C-15'), 117.31 (C-13), 119.60 (C-15), 121.27 (C-11), 126.84 (C-12', C-16'), 127.27 (C-16), 129.45 (C-14), 141.85 (C-11'), 153.12 (C-12), 153.92 (C-14').

2,6-Ди-(3,7-диметилокта-2,6-диенил)фенол 218. Светло-желтое масло. ИК

спектр (тонкий слой, $\text{v}/\text{см}^{-1}$): 3476 (v O-H), 1246 (v C-O), 1598 (v C=C аром. кольца), 1676 (v C=C геранильного фрагмента), 835 (δ CH геранильного фрагмента), 1380 (δ_s CH_3), 1460 (v_{as} C-(CH_3) $_2$), 752 (δ CH, внеплоскостные колебания *орто*-замещенного аром. кольца и три смежных атома водорода). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.62, 1.70, 1.77 все с (CH_3 -7 2 , C H $_3$ -20 2 ; C H $_3$ -7 1 , C H $_3$ -20 1 ; C H $_3$ -3 1 , C H $_3$ -16 1); 2.08-2.15 м (8H, 2H-4, 2H-17, 2H-5, 2H-18); 3.37 д (4H, 2H-1, 2H-14, J 7.2 Гц); 5.10 т (2H, 1H-6, 1H-19, J 6.4 Гц); 5.34 т (2H, 1H-2, 1H-15, J 3.6 Гц); 5.36 с (1H, OH); 5.80 т (1H, H-12, J 3.8 Гц); 6.99 д (2H, 1H-11, 1H-13, J 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.08 (C-3 1 , C-16 1); 17.68 (C-7 1 , C-20 1); 25.68 (C-7 2 , C-20 2); 26.42 (C-5, C-18); 29.43 (C-1, C-14); 39.70 (C-4, C-17); 120.12 (C-12); 122.05 (C-2, C-15); 123.98 (C-6, C-19); 127.80 (C-11, C-13); 123.99 (C-8, C-10); 131.77 (C-7, C-20); 137.81 (C-3, C-16); 152.79 (C-9).

3.14.4 Алкилирование $(PhO)_3Al$ неролом. Алкилирование фенола неролом в присутствии $(PhO)_3Al$ или $(i-PrO)_3Al$

Алкилирование неролом проводили по методике, приведенной выше. Условия реакции и состав продуктов алкилирования представлен в таблице 25.

(Z)-3,7-Диметилокта-1,3,6-триен 219: светло-желтое масло. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 1.70 с (3H, CH_3 -8), 1.77 с (3H, CH_3 -9), 1.81 с (3H, CH_3 -10), 2.76-2.78 м (2H, H-5), 4.98-5.02 м (2H, H-1), 5.17-5.20 м (1H, H-2), 5.55-5.58 м (1H, H-4), 6.75-6.88 м (1H, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 17.84 (C-8), 20.50 (C-10), 23.70 (C-9), 28.00 (C-5), 108.40 (C-1), 120.80 (C-6), 131.84 (C-4), 132.10 (C-7), 133.10 (C-3), 134.91 (C-2).

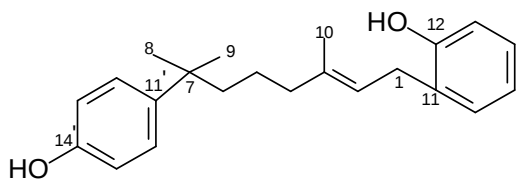
1-Метил-4-(1-метилэтенил)циклогексен 220: светло-желтое масло. Спектральные данные соответствует литературным данным [379].

(E)-(3,7-Диметилокта-2,6-диенилокси)бензол 221: светло-желтое масло. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1604, 1592 и 1500 (ν C=C, аром. кольца), 756 (δ CH, внеплоскостные колебания моно-замещенного аром. кольца), 1242 (ν =C-O), 1460 и 1380 ($=C(CH_3)_2$), 1676 (ν C=C, нерольного фрагмента), 835 (δ CH, нерольного фрагмента). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 1.67 с (3H, CH_3 -9), 1.75 с (3H, CH_3 -8), 1.86 с (3H, CH_3 -10), 2.19-2.20 м (4H, 2H-4, 2H-5), 4.55-4.57 м (2H, H-1), 5.18-5.21 м (1H, H-6), 5.58 т (1H, J 6.0, H-2), 6.96-6.99 м (3H, 1H-12, 1H-14, 1H-16), 7.33 т (2H, J 8.4, 1H-13, 1H-15). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 17.70 (C-10), 22.32 (C-8), 24.28 (C-9), 26.64 (C-5), 32.46 (C-4), 64.40 (C-1), 114.68 (C-12, C-16), 120.50 (C-14), 120.58 (C-2), 123.74 (C-6), 129.42 (C-13, C-15), 132.19 (C-7), 141.55 (C-3), 158.89 (C-11).

1-Изопропил-10-метил-2-оксатрицикло[7.3.1.0.^{3,8}]тридека-3(8),4,6-триен 170: желтое масло. Спектральные данные соответствует литературным данным [228,380].

10-Изопропил-1-метил-2-оксатрицикло[7.3.1.0.^{3,8}]тридека-3(8),4,6-триен 171: светло-желтое масло. Спектральные данные соответствует литературным данным [228,380].

2-Метил-2-(4-метилпент-3-енил)хроман 212 спектральные характеристики соответствуют данным полученным ранее.

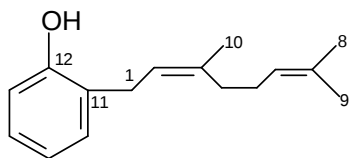
4-(1,1,5-Триметил-7-*о*-фенилгептан-1-ил)фенол 222: желтое масло. ИК-

спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3525.88 и 3410 (ν OH), 1244 (ArOH), 1606 и 1583 (ν C=C ароматического кольца), 754 (δ C-H, *орто*-замещение ароматического кольца), 1446 (δ

CH₃, CH₂, CH), 1367 (δ_s CH₃), 830 (δ C-H, *пара*-замещение ароматического кольца).

Найдено, %: С 81.25; Н 8.44. С₂₂Н₂₈О₂. Вычислено, %: С 81.44; Н 8.70. Спектр ЯМР

¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 1.28 с (6H, CH₃-8, CH₃-9), 1.37-1.42 м (2H, H-5), 1.72 с (3H, CH₃-10), 1.83-1.85 м (2H, H-6), 2.15-2.35 м (2H, H-4), 3.54-3.55 м (2H, H-1), 5.15 с (2H, OH), 5.29-5.33 м (1H, H-2); 6.65-6.67 м (1H, H-13), 6.79-6.83 м (2H, 2H-13'), 6.86-6.89 м (1H, H-15), 7.08-7.13 м (2H, 2H-12'), 7.18-7.21 м (2H, H-14, H-16). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 20.90 (C-10), 23.50 (C-5), 24.24 (C-9), 24.40 (C-8), 30.83 (C-1), 37.10 (C-7), 40.36 (C-4), 45.06 (C-6), 114.85 (C-13', C-15'), 116.60 (C-13), 120.40 (C-15), 121.27 (C-2), 121.24 (C-11), 127.27 (C-12', C-16'), 127.95 (C-14), 129.41 (C-16), 135.85 (C-3), 141.72 (C-11'), 153.22 (C-14'), 154.41 (C-12).

2-(3,7-Диметилокта-2,6-диенил)фенол 223 желтое масло, ИК-спектр (KBr, ν ,

cm^{-1}): 3472 (ν OH), 1260 (ArOH), 3040 (ν_{as} Сар.Н), 1612 и 1594 (ν C=C ароматического кольца), 754 и 884 (δ СН *орто*-замещение ароматического кольца), 1334 и 1492 (δ

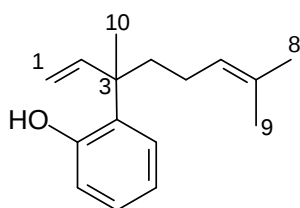
CH₃, CH₂, CH), 1380 (δ_s CH₃), 1676 и 835 (ν C=C, δ СН нерольного фрагмента).

Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 1.66 с (3H, CH₃-8), 1.68 с (3H, CH₃-9), 1.83 с (3H, CH₃-10), 2.16-2.27 м (4H, 2H-4, 2H-5), 3.41-3.44 м (2H, H-1), 5.18-5.19 м (1H, H-6), 5.20 с (1H, OH), 5.39 т (1H, H-2, J 7.05), 6.81- 6.94 м (2H, 1H-13, 1H-15), 7.14-7.18 м (2H, 1H-14, 1H-16). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 17.69 (C-9), 23.45 (C-10), 25.73 (C-8), 26.41 (C-5), 29.47 (C-1), 32.05 (C-4), 115.69 (C-13), 120.74 (C-15), 122.50 (C-2), 123.87 (C-6), 126.96 (C-11), 127.52 (C-14), 129.95 (C-16), 132.24 (C-7), 138.48 (C-3), 154.37 (C-12).

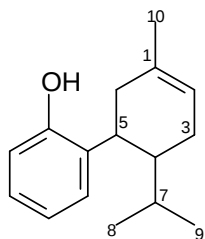
4-(3,7-Диметилокта-2,6-диенил)фенол 224: желтое масло. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3380 (ν OH), 2972 и 2864 (ν_{as} ν_s CH₃, CH₂), 1672 (ν C=C, нерольного фрагмента), 1454 и 1380 (ν_s =C(CH₃)₂), 3040 (ν C-H ароматического кольца), 1618, 1604 и 1516 (ν C=C, ароматического кольца), 828 (δ C-H, *пара*-замещение ароматического кольца). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 1.66 с (3H,

CH₃-8), 1.76 с (3H, CH₃-9), 1.83 с (3H, CH₃-10), 2.16–2.27 м (4H, 2H-4, 2H-5), 3.33–3.35 м (2H, H-1), 5.19–5.20 м (1H, H-6), 5.22 (1H, с, OH), 5.39 т (1H, H-2, *J* 7.06), 6.83–6.94 м (2H, 1H-13, 1H-15), 7.14–7.18 м (2H, 1H-14, 1H-16). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 17.69 (C-9), 23.45 (C-10), 25.73 (C-8), 26.41 (C-5), 29.47 (C-4), 32.05 (C-1), 115.69 (C-13, C-15), 120.74 (C-15), 122.50 (C-2), 123.87 (C-6), 130.00 (C-12, C-16), 132.24 (C-7), 133.87 (C-11), 138.48 (C-3), 154.31 (C-14).

2-(3,7-Диметилокта-1,6-диен-3-ил)фенол 225: желтое масло. Спектр ЯМР ¹H



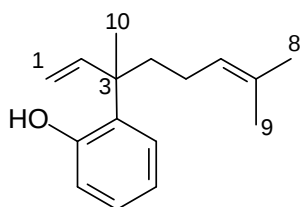
(300 МГц, CDCl₃, δ, м.д., *J*/Гц): 1.64 с (3H, CH₃-10), 1.72 с (6H, CH₃-9, CH₃-8), 2.02–2.26 м (4H, 2H-5, 2H-4), 5.11–5.13 м (1H, H-6), 5.30–5.38 м (2H, H-1), 5.91–5.93 м (1H, H-2), 5.20 с (1H, OH), 6.83 м (1H, H-13), 7.14–7.16 м (3H, 1H-14, 1H-15, 1H-16). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 17.72 (C-9), 25.05 (C-10), 25.64 (C-8), 25.76 (C-5), 32.02 (C-4), 40.62 (C-3), 113.51 (C-1), 120.65 (C-13), 122.27 (C-15), 122.57 (C-6), 127.44 (C-16), 128.67 (C-14), 132.95 (C-7), 133.98 (C-11), 142.48 (C-2), 149.37 (C-12).



2-(6-изопропил-3-метилциклогекс-2-енил)фенол 226:

светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д., *J*/Гц): 1.05 с (6H, CH₃-8, CH₃-9), 1.23–1.32 м (1H, H-4), 1.66 с (3H, CH₃-10), 1.59–1.96 м (5H, 2H-3, 2H-6, 1H-7), 2.76–2.79 м (1H, H-5), 5.17–5.18 м (1H, H-2), 5.30 с (1H, OH), 6.77–6.85 м (1H, H-13), 6.91–6.97 м (1H, H-15), 7.02–7.15 м (2H, 1H-14, 1H-16). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 17.14 (C-9), 17.77 (C-8), 23.62 (C-10), 26.95 (C-3), 34.78 (C-7), 34.89 (C-4), 37.41 (C-5), 38.74 (C-6), 115.08 (C-13), 117.99 (C-2), 118.79 (C-15), 127.28 (C-14), 127.99 (C-16), 134.11 (C-1), 153.83 (C-12).

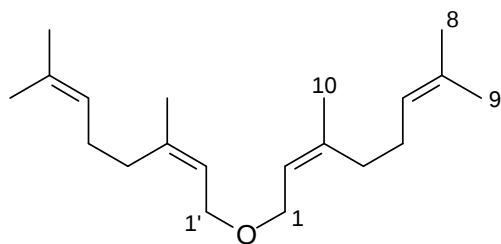
4-(5,7-Диметилокта-1,6-диен-4-ил)фенол 227: желтое масло. Спектр ЯМР ¹H



(300 МГц, CDCl₃, δ, м.д., *J*/Гц): 1.34 с (3H, CH₃-10), 1.65 с (3H, CH₃-9), 1.66 с (3H, CH₃-8), 2.16–2.17 м (4H, 2H-4, 2H-5), 5.10–5.19 м (1H, H-6), 5.24–5.34 м (2H, H-1), 5.46 с (1H, OH), 5.92–6.01 м (1H, H-2), 6.78 д (2H, 1H-15, *J* 8.4, 1H-13), 7.07 д (2H, *J* 8.4, 1H-12, 1H-16). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 17.67 (C-9), 23.42 (C-10), 25.71 (C-8), 23.42 (C-5), 39.73 (C-3), 42.03 (C-4), 111.86 (C-1), 115.22

(C-13, C-15), 123.47 (C-6), 129.37 (C-12, C-16), 132.87 (C-7), 133.85 (C-11), 144.87 (C-2), 153.76 (C-14).

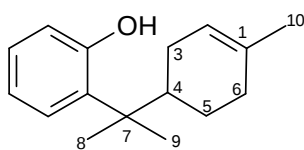
Бис-(3,7-диметил-2,6-октадиенил)эфир 228: светло-желтое масло. ИК-



спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1676 (ν C=C, нерольного фрагмента), 1456 и 1380 (ν_s =C(CH₃)₂), 1108 и 1088 (ν_{as} C-O-C). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 1.65 с (6H, CH₃-9, CH₃-9'), 1.72 с (6H, CH₃-8, CH₃-8'), 1.80 с (6H, CH₃-10,

CH₃-10'), 2.12-2.20 м (8H, 2H-4, 2H-4', 2H-5, 2H-5'), 3.97-3.99 м (4H, 2H-1, 2H-1'), 5.14-5.17 м (2H, 2H-6, 2H-6'), 5.41 т (2H, 1H-2, 1H-2', J_{6,6}). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 17.64 (C-9, C-9'), 23.59 (C-10, C-10'), 25.69 (C-8, C-8'), 26.43 (C-5, C-5'), 32.30 (C-4, C-4'), 66.27 (C-1, C-1'), 122.13 (C-2, C-2'), 123.97 (C-6, C-6'), 131.86 (C-7, C-7'), 140.14 (C-3, C-3').

2-[1-метил-1-(4-метил-3-циклогексенил)этил]фенол 176: светло-желтое



масло. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 1.34 с (3H, CH₃-9), 1.41 с (3H, CH₃-8), 1.65 с (3H, CH₃-10), 1.85-2.31 м (6H, 2H-3, 2H-5, 2H-6), 2.49-2.51 м (1H, H-4); 4.92 с (1H,

OH), 5.33-5.35 м (1H, H-2), 6.60-6.66 м (1H, H-13), 6.72-6.75 м (1H, H-15), 7.09-7.11 м (1H, H-14), 7.23-7.25 м (1H, H-16). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 23.40 (C-10), 23.70 (C-8), 24.40 (C-9), 24.70 (C-5), 27.50 (C-6), 31.70 (C-3), 39.6 (C-4), 40.30 (C-7), 116.69 (C-13), 120.34 (C-2), 121.50 (C-15), 128.30 (C-16), 129.90 (C-14), 133.92 (C-1), 135.55 (C-11), 154.37 (C-12).

3.14.5 Алкилирование фенолята алюминия транс-гептенолом. Алкилирование фенола транс-гептенолом в присутствии (PhO)₃Al или (i-PrO)₃Al

Реакции проводили по методикам представленным выше. За ходом реакции следили методом ТСХ (петролейный эфир–Et₂O, 3:1) и ГЖХ. Реакционную смесь разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (Silica gel 70/230 μ , элюент – петролейный эфир–Et₂O с увеличением доли последнего).

Условия алкилирования и состав продуктов реакции представлены в таблице

2-((E)-Гепт-2-ен-ил)фенол 229, коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.94-0.96 м (3H, $\text{H}_3\text{C-7}$), 1.31-1.44 м (4H, 2H-5, 2H-6), 2.06-2.12 м (2H, H-4), 3.40-3.41 м (2H, H-1), 5.28 с (1H, OH), 5.65-5.69 м (2H, H-2, H-3), 6.84-6.94 м (2H, H-10, H-12), 7.12-7.19 м (2H, H-11, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.90 (C-7), 22.22 (C-6), 31.49 (C-5), 32.10 (C-1), 34.36 (C-4), 115.86 (C-10), 120.78 (C-12), 125.90 (C-8), 127.79 (C-3), 130.21 (C-11, C-13), 133.32 (C-2), 154.44 (C-9).

2,6-Ди-((E)-гепт-2ен-ил)фенол 230, коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.91-0.97 м (6H, $\text{H}_3\text{C-7}$, $\text{H}_3\text{C-7'}$), 1.35-1.43 м (8H, 2H-5, 2H-5', 2H-6, 2H-6'), 2.08-2.09 м (4H, 2H-4, 2H-4'), 3.38-3.39 м (4H, 2H-1, 2H-1'), 5.40 с (1H, OH), 5.63-5.66 м (4H, H-2, H-2', H-3, H-3'), 6.81-6.92 м (1H, H-12), 7.01-7.04 м (2H, H-11, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.90 (C-7, C-7'), 22.21 (C-6, C-6'), 31.54 (C-5, C-5'), 32.12 (C-1, C-1'), 34.12 (C-4, C-4'), 120.45 (C-12), 127.83 (C-8, C-10), 127.94 (C-11, C-13), 128.07 (C-3, C-3'), 132.71 (C-2, C-2'), 153.20 (C-9).

4-((E)-гепт-2-ен-ил)фенол 231, коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.93-0.96 м (3H, $\text{H}_3\text{C-7}$), 1.27-1.44 м (4H, 2H-5, 2H-6), 2.03-2.09 м (2H, H-4), 3.28-3.30 м (2H, H-1), 5.19 с (1H, OH), 5.49-5.61 м (2H, H-2, H-3), 6.79 д (2H, H-10, H-12, J 6.4 Гц), 7.08 д (2H, H-11, H-13, J 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.93 (C-7), 22.22 (C-6), 31.67 (C-5), 32.16 (C-4), 38.13 (C-1), 115.18 (C-10, C-12), 129.05 (C-3), 129.54 (C-9, C-13), 131.80 (C-2), 133.36 (C-8), 153.62 (C-11).

(E)-(Гепт-2-ен-илокси)бензен 232, светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.98-1.02 м (3H, $\text{H}_3\text{C-7}$), 1.32-1.48 м (4H, 2H-5, 2H-6), 2.10-2.18 м (2H, H-4), 4.5-4.53 м (2H, H-1), 5.73-5.80 м (1H, H-3), 5.85-5.87 м (1H, H-2), 6.95-7.01 м (3H, 1H-9, 1H-11, 1H-13), 7.28-7.35 м (2H, H-12, H-10). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.91 (C-7), 22.24 (C-6), 31.16 (C-5), 32.16 (C-4), 68.75 (C-1), 114.79 (C-9, C-13), 120.66 (C-11), 124.86 (C-2), 129.39 (C-10, C-12), 135.61 (C-3), 158.80 (C-8).

(E)-1-((E)-Гепт-3ен-илокси)гепт-2-ен 234, светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.88-0.93 м (6H, $\text{H}_3\text{C-7}$, $\text{H}_3\text{C-7'}$), 1.28-1.41 м (8H, 2H-5, 2H-5', 2H-6, 2H-6'), 2.03-2.07 м (2H, H-4, H-4'), 3.91-3.93 м (4H, H-1, H-1'), 5.52-5.62 м (2H, H-3, H-3'), 5.66-5.76 м (2H, H-2, H-2'). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц,

CDCl_3 , δ , м.д.): 13.97 (C-7, C-7'), 22.18 (C-6, C-6'), 31.21 (C-5, C-5'), 31.93 (C-4, C-4'), 70.63 (C-1, C-1'), 126.29 (C-2, C-2'), 134.68 (C-3, C-3').

3.14.6 Алкилирование $(\text{PhO})_3\text{Al}$ миртенолом. Алкилирование фенола миртенолом в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ или $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$

Реакции проводили по методикам представленным выше. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (система растворителей гексан/диэтиловый эфир 9:1). Разделение продуктов проводили с использованием метода адсорбционной колоночной хроматографией на колонке (Silica gel 70-230 μ , элюент петролейный эфир/диэтиловый эфир с возрастающей (от 0 до 4 %) долей диэтилового эфира).

При использовании $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ загрузку реагентов проводили одновременно. Обработку реакционной смеси и разделение продуктов реакции осуществляли аналогично выше описанным методикам. Условия и состав продуктов алкилирования представлены в таблицах 27, 28.

2-[1-(4-Гидроксометил-циклогексил)-1-метил-этил]-фенол 235. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.83 м (2H, CH_2 -3), 0.87 м (2H, CH_2 -5), 0.90 м (2H, CH_2 -2), 0.92 м (2H, CH_2 -6), 1.28 с (3H, CH_3 -10), 1.30 с (3H, CH_3 -9), 1.69 м (1H, CH -1), 1.89 м (1H, CH -4), 3.23 м (2H, CH_2 -7), 5.09 с (1H, CH_2OH), 6.76-7.25 м (4H, CH -13-16). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 22.61 (C-10), 22.66 (C-9), 24.33 (C-2, C-6), 25.88 (C-3, C-5), 33.58 (C-1), 35.65 (C-8), 49.72 (C-4), 66.05 (C-7), 115.10 (C-13), 120.37 (C-15), 126.41 (C-14), 127.00 (C-16), 134.54 (C-11), 152.45 (C-12).

Хроман 236. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.92 с (3H, CH_3 -8), 0.94 с (3H, CH_3 -9), 1.61 м (2H, CH_2 -3), 1.76 м (1H, CH_4 -4), 1.83 м (2H, CH_2 -3), 2.11 м (2H, CH_2 -5), 2.72 д (2H, CH_2 -10, J 14.3 Гц), 3.97 м (1H, CH -6), 6.77-7.10 м (4H, CH -13-16). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 19.77 (C-8), 20.47 (C-9), 24.20 (C-3), 25.67 (C-2), 33.95 (C-10), 38.48 (C-5), 44.76 (C-4), 45.11 (C-7), 46.89 (C-1), 81.11 (C-6), 116.63 (C-13), 120.13 (C-15), 122.01 (C-11), 126.75 (C-14), 129.39 (C-16), 156.80 (C-11).

2-(12-Изопропил-8-окса-трицикло[7.3.1.0*2,7*]тридека-2(7),3,5-триен-9-илметил)-фенол 237. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.97 д (3H, CH_3 -9, J 6.6 Гц), 1.08 д (3H, CH_3 -10, J 6.6 Гц), 1.26 м (2H, CH_2 -5), 1.37 м (1H, CH -8), 1.62 м (1H, CH -4), 1.85 м (2H, CH_2 -6), 2.32 м (1H, CH -3), 2.81 дд (2H, CH_2 -7, J 14.8

Гц), 3.06 м (2H, CH₂-2), 6.84-7.16 м (8H, CH-13, C-16, CH-13', C-16'). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 19.51 (C-5) 19.70 (C-9), 21.20 (C-10), 26.23 (C-8), 28.15 (C-2), 33.89 (C-6), 34.13 (C-3), 44.43 (C-7), 48.97 (C-4), 79.99 C-1), 114.92 (C-13), 117.43 (C-113'), 120.05 (C-15), 120.47 (C-15'), 123.08 (C-11'), 126.65 (C-11), 127.50 (C-16), 128.35 (C-14), 128.61 (C-14'), 132.51 (C-16'), 152.95 (C-12'), 154.75 (C-12).

2-(9-Изопропил-8-окса-трицикло[7.3.1.0*2,7*]тридека-2(7),3,5-триен-12-илметил)-фенол 238. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.11 д (3H, CH₃-9, J 6.9 Гц), 1.13 д (3H, CH₃-10, J 6.9 Гц), 1.61 м (2H, CH₂-5), 1.69 м (2H, CH₂-6), 1.82 м (1H, CH-8), 1.95 м (1H, CH-1), 2.24 м (2H, CH₂-3), 2.90 м (2H, CH₂-7), 3.03 м (1H, CH-2), 6.83- 7.19 м (8H, CH-13, C-16, CH-13', C-16'). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 17.08 (C-9), 17.25 (C-10), 21.58 (C-3), 25.00 (C-5), 30.04 (C-6), 31.85 (C-7), 36.63 (C-8), 37.74 (C-2) , 40.91 (C-1), 79.42 (C-4), 115.06 (C-13'), 115.24 (C-13), 118.88 (C-15'), 120.10 (C-15), 127.15 (C-14), 127.32 (C-14'), 127.79 (C-16'), 128.11 (C-11'), 128.29 (C-16), 130.39 (C-11), 154.24 (C-12'), 156.81 (C-12).

2-[2-(9-Метил-8-окса-трицикло[7.3.1.0*2,7*]тридека-2,4,6-триен-12-илметил)пропил]-фенол 239. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.04 м (3H, CH₃-9), 1.33 м (2H, CH₂-3), 1.69 с (3H, CH₃-7), 1.87 м (2H, CH₂-2), 1.89 м (1H, CH-4), 2.12 м (1H, CH-8), 2.37 м (2H, CH₂-6), 2.88 м (2H, CH₂-10), 2.93 м (1H, CH-5), 6.80-7.19 м (8H, CH-13, C-16, CH-13', C-16'). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 17.02 (C-9), 21.52 (C-3), 24.53 (C-2), 29.95 (C-7), 30.96 (C-6), 31.81 (C-10), 36.62 (C-5), 37.70 (C-8), 40.84 (C-4), 79.27 (C-1), 114.91 (C-13), 115.05 (C-13'), 118.82 (C-15), 120.84 (C-15'), 126.63 (C-16'), 127.24 (C-14), 127.53 (C-11'), 127.74 (C-11), 127.98 (C-16), 130.96 (C-14'), 153.68 (C-12), 156.77 (C-12').

2-[1-Метил-1-(12-метил-8-окса-трицикло[7.3.1.0*2,7*]тридека-2(7),3,5-триен-9-ил)-этил]-фенол 240. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.93 м (3H, CH₃-7), 1.42 с (3H, CH₃-10), 1.44 с (3H, CH₃-9), 1.68 м (2H, CH₂-6), 1.76 м (1H, CH-1), 2.03 м (2H, CH₂-5), 2.92 м (2H, CH₂-3), 2.97 м (1H, CH-2), 6.7-7.19 м (8H, CH-13, C-16, CH-13', C-16'). ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 17.05 (C-7), 23.99 (C-9, C-10), 24.04 (C-6), 24.45 (C-3), 33.37 (C-5), 36.00 (C-1), 37.90 (C-2), 42.71 (C-8), 87.05 (C-4), 115.79 (C-16), 116.62 (C-13'), 119.73 (C-15'), 120.91 (C-14), 126.74 (C-13), 126.86 (C-16'), 127.78 (C-12), 128.53 (C-15), 135.74 (C-11'), 154.01 (C-12'), 158.68 (C-11).

4-(6,6-Диметил-бицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-илэтил)-9-изопропил-8,9,10,10а-тетрагидро-6Н-бензо[с]хромен 241. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.84 с (3Н, CH_3 -9), 1.33 с (6Н, CH_3 -9', CH_3 -10'), 1.42 с (3Н, CH_3 -8), 1.76 м (2Н, CH_2 -3'), 1.95 м (1Н, CH -8'), 2.08 м (2Н, CH -5'), 2.18 м (2Н, CH_2 -4), 2.20 м (1Н, CH -4'), 2.40 м (2Н, CH_2 -7), 2.42 м (1Н, CH -1), 2.52 м (1Н, CH -5), 3.20 с (2Н, CH_2 -10), 3.32 м (1Н, CH -6'), 4.51 с (2Н, CH_2 -7'), 5.26 м (1Н, CH -3), 5.72 м (1Н, CH -2'), 6.83-7.31 м (3Н, CH -14, C-16). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.92 (C-10'), 20.94 (C-9'), 22.97 (C-9), 26.06 (C-8), 26.74 (C-3'), 26.93 (C-8'), 31.25 (C-5'), 31.39 (C-4), 36.96 (C-7), 37.85 (C-6), 38.05 (C-6'), 40.18 (C-4'), 43.16 (C-5), 44.77 (C-10), 51.23 (C-1), 70.47 (C-7'), 114.76 (C-13), 116.74 (C-15), 120.41 (C-2'), 120.73 (C-2), 122.24 (C-14), 126.54 (C-11), 128.64 (C-16), 143.90 (C-1'), 146.41 (C-2), 154.48 (C-12).

3-(2-((6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метокси)бензил)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен 242. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.82 с (3Н, CH_3 -9), 0.83 с (3Н, CH_3 -9'), 1.39 с (3Н, CH_3 -8), 1.40 с (3Н, CH_3 -8'), 1.98 м (2Н, CH -5, CH -5'), 2.10 м (2Н, CH_2 -4'), 2.13 м (1Н, CH -1), 2.26 м (2Н, CH_2 -7'), 2.31 м (1Н, CH -1'), 2.32 м (2Н, CH_2 -4), 2.38 м (2Н, CH_2 -7), 3.88 с (2Н, CH_2 -10'), 4.48 с (2Н, CH_2 -10), 5.56 м (1Н, CH -3'), 5.70 м (1Н, CH -3), 6.81-7.37 м (4Н, CH -13, C-16). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.89 (C-8, C-8'), 26.57 (C-9), 26.63 (C-9'), 31.11 (C-7), 31.27 (C-4'), 31.59 (C-7'), 31.78 (C-4), 35.19 (C-6), 37.82 (C-6'), 40.30 (C-5), 41.11 (C-5'), 44.53 (C-10'), 51.30 (C-1'), 72.39 (C-10), 114.72 (C-16), 119.40 (C-3), 119.92 (C-14), 120.37 (C-3'), 127.59 (C-15), 129.10 (C-13), 130.52 (C-12), 145.45 (C-2'), 145.54 (C-2), 157.56 (C-11).

3-[2-(4-Изопропенил-циклогекс-1-енилметил)-фенокси]-2,6,6-триметил-бицикло[3.1.1]гептан 243. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.89 д (3Н, CH_3 -10, J 9.3), 0.93 с (3Н, CH_3 -9), 1.33 с (3Н, CH_3 -8), 1.86 с (3Н, CH_3 -10'), 1.87 м (2Н, CH_2 -5'), 1.92 м (1Н, CH -1), 1.98 м (1Н, CH -2), 2.00 м (1Н, CH -4'), 2.02 м (2Н, CH_2 -4), 2.04 м (2Н, CH_2 -7), 2.09 м (2Н, CH_2 -6'), 2.25 м (2Н, CH_2 -3'), 3.12 с (2Н, CH_2 -7'), 3.48 м (1Н, CH -3), 4.85 с (2Н, CH_2 -9'), 5.19 м (1Н, CH -2'), 6.93-7.18 м (4Н, CH -13, C-16). ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.07 (C-10), 21.93 (C-10'), 22.28 (C-9), 27.65 (C-8), 28.05 (C-7), 28.68 (C-5'), 33.90 (C-6'), 36.15 (C-3'), 36.85 (C-4), 37.23 (C-7'), 39.21 (C-6), 39.63 (C-2), 42.09 (C-4'), 43.97 (C-5), 45.73 (C-1), 80.25 (C-3),

108.96 (C-9'), 109.51 (C-16), 119.85 (C-14), 120.14 (C-2'), 127.95 (C-15), 128.02 (C-13), 130.75 (C-12), 132.15 (C-1'), 150.32 (C-8'), 157.11 (C-11).

Спектральные характеристики соединений **244-246** не противоречат спектральным данным приведенным в литературе [381,382].

3.15 Получение оптически активных изоборнилфенолов

3.15.1 Разделение рацемического 2-изоборнил-4-метилфенола на энантиомеры

(±)-2-Изоборнил-4-метилфенол **125a** (1.0 г, 4.1 ммоль), хлорангидрид (1S)-камфановой кислоты (0.98 г, 4.5 ммоль), Et₃N (0.63 мл, 4.5 ммоль), DMAP (0.05 г, 0.41 ммоль) кипятили в 50 мл сухого толуола при перемешивании в токе аргона в течение 15 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, Et₃N•HCl отфильтровали. Остаток разделили колоночной хроматографией (элюент PhH). Получили 0.71 г (41%) соединения **249** и 0.75 г (43%) соединения **250** с диастереомерной чистотой >99 и >93% соответственно.

(1S,4R)-4-Метил-2-((1S,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)фенил 4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат 249. Выход 41 %, 99 % *de*. Бесцветный порошок, т.пл. 144–146 °С, *R*_f 0.38 (элюент PhH). $[\alpha]_D^{22} +4.9$ (с 0.22, CH₂Cl₂). Найдено (%): С, 76.48; Н, 8.48. C₂₇H₃₆O₄. Вычислено (%): С, 76.38; Н, 8.55. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1790, 1767 (C=O), 1259 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*/Гц): 0.80 с (3 H, C(10)H₃); 0.84 с (3 H, CH₃-9); 0.90 с (3 H, CH₃-8); 1.14 с (6 H, H₃C-8'), H₃C-9'); 1.17 с (3 H, H₃C-10'); 1.24–1.44 м (2 H, H-3, H-4); 1.57–1.68 м (2 H, H-5); 1.71–1.86 м (3 H, 2H-6 + H-5'); 1.94–2.03 м (1 H, H-5'); 2.12–2.22 м (2 H, H-3), H-6'); 2.34 с (3 H, H₃C-17); 2.52–2.61 м (1 H, H-6'); 2.88 т (1 H, H-2, *J* 8.8); 6.87–6.90 м (1 H); 6.98–7.01 м (1 H); 7.25 уш.д (1 H) (H-13, H-14, H-16). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 9.72 (C-10'); 12.64 (C-10); 16.75, 16.94 (C-8'), C-9'); 20.54 (C-9); 21.33 (C-17); 21.39 (C-8); 27.35 (C-5); 28.89, 31.02 (C-5'), C-6'); 34.26 (C-3); 40.11 (C-6); 45.50 (C-2); 46.08 (C-4); 47.97 (C-7); 50.07 (C-1)); 54.60, 54.88 (C-4'), C-7'); 90.70 (C-1'); 121.31, 126.94, 129.54 (C-13, C-14, C-16); 134.95, 135.34, 147.47 (C-11, C-12, C-15); 166.48, 178.04 (C-3', C-8').

(1S,4R)-4-Метил-2-((1R,2S,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)фенил 4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат 250. Выход 43 %, 93 % *de*. Бесцветный порошок, т.пл. 118–121 °С, R_f 0.26 (элюент PhH). $[\alpha]_D^{22} +4.0$ (с 0.93, CH₂Cl₂). Найдено (%): С, 76.52; Н, 8.52. C₂₇H₃₆O₄. Вычислено (%): С, 76.38; Н, 8.55. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 1792, 1763 (C=O), 1261 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.75 с (3H, H₃C-10); 0.84 с (3H, H₃C-9); 0.90 с (3H, H₃C-8); 1.11 и 1.21 оба с (по 3H, H₃C-8', H₃C-9'); 1.19 с (3H, H₃C-10'); 1.23–1.45 м (2H, H-3, H-4); 1.58–1.67 м (2H, H-5); 1.75–1.87 м (3H, 2H-6 + H-5'); 1.97–2.05 м (1H, H-5'); 2.14–2.28 м (2H, H-3, H-6'); 2.34 с (3H, H₃C-17); 2.55–2.65 м (1H, H-6'); 2.93 т (1H, H-2, J 8.8); 6.87–6.90 м (1H); 6.99–7.01 м (1H); 7.26 уш.д (1H) (H-13, H-14, H-16)). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 9.69 (C(10')); 12.76 (C(10)); 16.95, 17.02 (C(8'), C(9')); 20.47 (C(9)); 21.33 (C(17)); 21.46 (C(8)); 27.32 (C(5)); 29.09, 31.08 (C(5'), C(6')); 34.21 (C(3)); 39.87 (C(6)); 45.48 (C(2)); 45.79 (C(4)); 48.00 (C(7)); 49.99 (C(1)); 54.49, 54.84 (C(4'), C(7')); 90.79 (C(1')); 121.37, 126.96, 129.65 (C(13), C(14), C(16)); 134.88, 135.40, 147.38 (C(11), C(12), C(15)); 166.24, 177.81 (C(3'), C(8')).

Омыление сложноэфирной группы. Сложный эфир **249** или **250** (0.5 г, 1.2 ммоль) растворяли в 10 мл ТГФ, приливали 5 мл 5 М водного раствора КОН, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. По окончании реакции органический слой отделили, промыли насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), высушили безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили при пониженном давлении и остаток очистили колоночной хроматографией (элюент *n*-гексан–Et₂O, 35 : 1).

4-Метил-2-((1S,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)фенол ((+)-125a). Бесцветное масло. Выход 0.27 г (94%), энантиомерная чистота >99.5%. $[\alpha]_D^{22} +59.6$ (с 0.56, CHCl₃), лит. [314]: $[\alpha]_D^{20} +60.5$ (с 0.62, CHCl₃).

4-Метил-2-((1R,2S,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)фенол (–)-125a. Бесцветное масло. Выход 0.28 г (96%), энантиомерная чистота 93.6%. $[\alpha]_D^{22} -54.8$ (с 0.61, CHCl₃), лит. [314]: $[\alpha]_D^{20} -59.9$ (с 0.45, CHCl₃).

Спектральные характеристики (+)-**125a** и (–)-**125a** совпадают с описанными в литературе для рацемата этого соединения [314]. Идентификацию соединений (+)-**125a** и (–)-**125a** проводили на основании знаков углов оптического вращения, приведенных в литературе. Абсолютную конфигурацию хиральных центров

соединений **249** и **250** определяли, исходя из данных о конфигурации энантиомеров соединения **125a**, полученных в результате гидролиза.

Синтез и разделение сульфонатов 251 и 252. Сульфонаты **251** и **252** синтезировали по методике, аналогичной для получения камфанатов (**249**, **250**) с использованием (1*R*)-камфор-10-сульfoxлорида, полученного *in situ* из (1*R*)-камфор-10-сульfoxислоты (Alfa Aesar) [383].

4-Метил-2-((1*R*,2*S*,4*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-эксo-2-ил)фенил (1*R*,4*S*)-(7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил)метансульфонат **251.** Выход 22%, 85% *de*. Бесцветный порошок, т.пл. 135–138°C (гексан). $[\alpha]_D^{23} = -31.3$ ($c = 0.74$, CHCl₃). ИК спектр ν , см⁻¹: 1746 (C=O), 1362, 1157 (SO₂-O, C-O), 837 (S-O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*/Гц): 0.73 с, 0.84 с, 0.87 с (по 3H, H₃C-8, H₃C-9, H₃C-10), 0.93 с и 1.18 с (по 3H, H₃C-26 и H₃C-27), 1.33–1.88 м, 2.02–2.20 м, 2.38–2.68 м (8H, 4H, 2H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-21, H-22, H-23, H-24), 2.35 с (3H, H₃C-17), 3.25 д и 3.88 д (по 1H, H-18, *J* 15.0, 14.9 Гц), 3.34 т (1H, H-2, *J* 8.9 Гц), 7.00 уш. д, 7.22–7.25 м (3H, H-13, H-14, H-16). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 214.19 (C-20), 147.27, 136.19, 136.10 (C-11, C-12, C-15), 129.89, 127.32, 121.08 (C-13, C-14, C-16), 58.24, 50.34, 48.09, 47.91 (C-1, C-7, C-19, C-25), 48.84 (C-18), 45.77, 45.62, 42.88 (C-2, C-4, C-22), 42.49, 40.08, 33.89, 27.35, 26.92, 25.04 (C-3, C-5, C-6, C-21, C-23, C-24), 21.45, 21.35, 20.44, 20.03, 19.73, 12.71 (C-8, C-9, C-10, C-17, C-26, C-27). Найдено, %: C 70.78; H 8.41. C₂₇H₃₈O₄S. Вычислено, %: C 70.70; H 8.35. Дальнейшие перекристаллизации соединения **251** из гексана, Et₂O и их смесей не привели к значительному увеличению значения *de*. Соединение **252** было получено лишь в виде смеси с сульфонатом 2-изокамфил-4-метилфенола в соотношении примерно 1.6:1.

Гидролиз сульфоната 251. Соединение **251** (0.5 ммоль) кипятили в растворе NaOH (1.2 М водный раствор, 15 мл) и MeOH (15 мл) в течение 15 ч. По окончании реакции спиртовой раствор удаляли при пониженном давлении, к остатку прибавляли H₂O (15 мл) и 37%-ый раствор HCl, экстрагировали CH₂Cl₂ (3×15 мл), органический слой промывали водой до нейтральной реакции и высушивали безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюент – бензол).

(1R,2S,4S)-1,7,7-Триметил-2-(2-гидрокси-5-метилфенил)-бицикло[2.2.1]гептан (+)-125a. Выход 66%, энантиомерная чистота 86.8%. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{22} = +48.1$ ($c = 0.40$, CHCl_3).

3.15.2 Разделение рацемического 2-изоборнилфенола на энантиомеры

Разделение рацемического фенола проводили аналогично разделению соединения **(±)-125a**.

Фенол **(±)-99** (1.16 г, 5.0 ммоль), хлорангидрид (1S)-камфановой кислоты (1.19 г, 5.5 ммоль), Et_3N (0.77 мл, 5.5 ммоль), DMAP (0.06 г, 0.5 ммоль) кипятили в 50 мл толуола при перемешивании в атмосфере аргона в течение 5 ч. По окончании реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, четвертичную аммониевую соль отфильтровывали. Остаток упаривали и разделяли колоночной хроматографией (SiO_2 , элюент PhH). Получили 0.47 г (23%) соединения **247** и 0.64 г (31%) соединения **248** с диастереомерной чистотой >98 и >95% соответственно.

2-((1R,2S,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)фенил (1S,4R)-4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат 247. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 127–128°C. R_f 0.28 (Sorbfil, бензол). $[\alpha]_D^{22} -6.3$ (c 0.39, CHCl_3). Найдено, (%): С 76.06; Н 8.35. $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (M 410.55). Вычислено, (%): С 76.11; Н 8.30. ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2953, 2878 (CH_2 , Me), 1792, 1748 ($\text{C}=\text{O}$), 1260 ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1094, 1053 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.81 (3 H, с, H10), 0.85 (3 H, с, H9), 0.90 (3 H, с, H8), 1.15 (6 H, с, H8', H9'), 1.17 (3 H, с, H10'), 1.24–1.46 (2 H, м, H3, H4), 1.59–1.70 (1 H, м, H5), 1.73–1.90 (3 H, м, 2H6+H5'), 1.95–2.04 (1 H, м, H5'), 2.11–2.26 (2 H, м, H3, H6'), 2.52–2.62 (1 H, м, H6'), 2.94 (1 H, т, J 8.8, H2), 6.99–7.05, 7.17–7.25, 7.45–7.50 (по 1 H, все м, H13, H14, H15, H16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 9.71 (C10'), 12.69 (C10), 16.76, 16.95 (C8', C9'), 20.61 (C9), 21.37 (C8), 27.36 (C5), 28.91, 31.06 (C5', C6'), 34.51 (C3), 40.19 (C6), 45.55 (C2), 46.16 (C4), 47.97 (C7), 50.09 (C1), 54.60, 54.90 (C4', C7'), 90.67 (C1'), 121.72, 125.89, 126.42, 128.91 (C13, C14, C15, C16), 135.55, 149.69 (C11, C12), 166.32, 177.94 (C3', C8').

2-((1S,2R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)фенил (1S,4R)-4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат 248. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 123–124°C. R_f 0.25 (Sorbfil, PhH). $[\alpha]_D^{22} -3.1$ (c 0.49, CHCl_3). Найдено, (%): С 76.17; Н 8.22. $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (M 410.55). Вычислено, (%): С 76.11; Н

8.30. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2953, 2878 (CH_2 , Me), 1792, 1767 ($\text{C}=\text{O}$), 1261 ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1105, 1047 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.76 (3 H, с, H10), 0.85 (3 H, с, H9), 0.91 (3 H, с, H8), 1.12 и 1.17 (по 3 H, оба с, H8', H9'), 1.20 (3 H, с, H10'), 1.25–1.46 (2 H, м, H3, H4), 1.57–1.67 (1 H, м, H5), 1.75–1.88 (3 H, м, 2H6+H5'), 1.97–2.07 (1 H, м, H5'), 2.12–2.29 (2 H, м, H3, H6'), 2.56–2.65 (1 H, м, H6'), 2.99 (1 H, т, J 8.8, H2), 6.99–7.05, 7.17–7.25, 7.45–7.51 (по 1 H, все м, H13, H14, H15, H16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 9.69 (C10'), 12.81 (C10), 16.98, 17.01 (C8', C9'), 20.55 (C9), 21.45 (C8), 27.34 (C5), 29.10, 31.13 (C5', C6'), 34.47 (C3), 39.99 (C6), 45.54 (C2), 45.88 (C4), 48.00 (C7), 50.03 (C1), 54.51, 54.87 (C4', C7'), 90.76 (C1'), 121.77, 125.94, 126.44, 129.04 (C13, C14, C15, C16), 135.49, 149.62 (C11, C12), 166.11, 177.74 (C3', C8').

Гидролиз сложноэфирной группы в производных 247 и 248. Соединения **247** или **248** (0.3 г, 7.3 ммоль) растворяли в 10 мл THF, приливали 3 мл 5 М водного раствора KOH, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. По окончании реакции органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир – Et_2O , 35 : 1). Энантиомерную чистоту определяли методом ВЭЖХ на колонке Chiralcel OD-H (гексан– Pr^iOH , 99 : 1, 1.0 мл/мин, УФ-детектор, λ 219 нм; $t(+)\text{-99}$ = 17.3 мин, $t(-)\text{-99}$ = 19.5 мин). Спектральные характеристики энантиомеров (+)- и (-)-**99** совпадают с описанными в литературе для ($\pm$)-**99** [299].

2-((1R,2S,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)фенол (+)-99.

Бесцветные кристаллы. Т. пл. 97–98°C. Выход 0.16 г (95%). Энантиомерная чистота 98.5%. $[\alpha]_D^{23} +31.9$ (с 0.55, CHCl_3).

2-((1S,2R,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)фенол (-)-99.

Бесцветные кристаллы. Т. пл. 96–97°C. Выход 0.16 г (95%). Энантиомерная чистота 96.4%. $[\alpha]_D^{23} -32.1$ (с 0.72, CHCl_3).

Рентгеноструктурный анализ соединения 247. Монокристаллы соединения **247**, пригодные для проведения рентгеноструктурного эксперимента, получены медленным испарением растворов в гексане. Кристаллы соединения **247**, $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_4$, при 100К ромбические, пространственная группа $P2_12_12_1$: $a = 7.3272(10)$, $b = 10.1382(13)$, $c = 29.778(4)$ Å, $V = 2212.0(5)$ Å³, $Z = 4$, $M = 410.53$, $d_{\text{выч}} = 1.233$ г/см³, μ

= 0.081 мм⁻¹. Экспериментальные интенсивности 13873 отражений измеряли на дифрактометре SMART APEX2 ($\lambda(\text{Mo-K}\alpha)=0.71073 \text{ \AA}$, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta < 29^\circ$). Обработку исходного массива измеренных интенсивностей проводили по программам SAINT и SADABS, включенных в программный пакет APEX2 [377]. После усреднения эквивалентных отражений получено 3332 независимых отражения ($R_{\text{int}} = 0.0656$), которые использованы для расшифровки и уточнения. Структура решена прямым методом, все неводородные атомы локализованы в разностных синтетах электронной плотности и уточнены по F^2_{hkl} в анизотропном приближении; все атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные позиции и учтены при уточнении в модели «наездника» [$U_{\text{iso}}(\text{H}) = nU_{\text{eq}}(\text{C})$, где $n = 1.5$ для атомов углерода метильных групп, $n = 1.2$ для остальных атомов углерода с которыми связаны соответствующие водородные атомы]. Окончательное значение факторов недоверия: $R_1 = 0.0415$ [вычислен по F_{hkl} для 2913 отражений с $I > 2\sigma(I)$], $wR_2 = 0.1284$ (вычислен по F^2_{hkl} для всех отражений), $\text{GOF} = 1.059$. Все расчеты проведены по комплексу программ SHELXL-97 [378].

3.16 Получение функциональных производных изоборнилфенолов

Окисление 2,6-диизоборнилфенола

А. К раствору 0.2563 г (1.24 ммоль) фенола в 2 мл пиридина добавляли при перемешивании 48 мл (3.72 ммоль) раствора ClO_2 в CH_2Cl_2 при 6-10 °С в течение 60 мин. Продукты реакции разделяли с использованием колоночной хроматографии (SiO_2 , элюент – хлороформ).

Б. Смесь воздуха с ClO_2 (из водного раствора, содержащего 3.45 ммоль ClO_2) барботировали через раствор 0.2370 г (1.15 ммоль) 2,6-диизоборнилфенола в 10 мл диметилформамида при 20 °С в течение 60 мин. При добавлении в реакционную смесь ледяной воды подкисленной HCl образуется осадок. После промывания осадка водой и высушивания получили 0.2187 г (86%) соединения **256**.

Окисление гидроксибензальдегида 255

А. К раствору 0.0997 г (0.25 ммоль) 3,5-диизоборнил-4-гидроксибензальдегида в 5 мл пиридина добавляли при перемешивании 10 мл (0.5 ммоль) раствора ClO_2 в CH_2Cl_2 при 6-10 °С в течение 60 мин. После окончания реакции реакционную

смесь промывали холодной водой, сушили Na_2SO_4 . Растворитель испаряли при пониженном давлении. Образующиеся кристаллы промывали этанолом. Получили 0.0184 г (36%) соединения **256**.

Б. Смесь воздуха с ClO_2 (из водного раствора, содержащего 0.78 ммоль ClO_2) барботировали через раствор 0.1046 г (0.26 ммоль) 3,5-диизоборнил-4-гидроксibenзальдегида в 10 мл диметилформамида при 20 °С в течение 60 мин. При добавлении в реакционную смесь ледяной воды подкисленной HCl образуется осадок. После промывания осадка водой и высушивания получили 0.0801 г (80%) соединения **256**.

2,6-Диизоборнилбензохинон 256. Выход 56-74%. Кристаллы желтого цвета т. пл. 223-225 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1653 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.77 с (6H, 2 CH_3), 0.85 и 0.86 оба с (12H, 4 CH_3), 1.84-1.93, 1.63-1.52, 1.39-1.34 три м (12H, 6 CH_2 изоборнила), 1.91-1.84 м (2H, 2CH изоборнила), 3.17 т (2H, H-2, J_{HH} 9 Гц), 6.62 с (2H, 2CH хинона). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.45 (CH_3), 19.88 (CH_3), 20.05 (CH_3), 27.32 (CH_2), 33.42 (CH_2), 39.61 (CH_2), 45.09 (CH), 45.31 (CH), 45.52 (C), 51.10 (C), 132.39 (CH хинона), 153.34 (C хинона), 187.88 ($\text{C}=\text{O}$), 188.59 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 82.02, H 9.52, O 8.46. $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 82.10, H 9.47, O 8.43.

2,6-Диизоборнил-4-гидрокси-4-метил-2,5-циклогексадиен-1-он 257. Выход 62-78%. Порошок светло-желтого цвета. Т. пл. 127 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3423 (OH), 1666 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.67 с (3H, CH_3), 0.69 с (3H, CH_3), 0.78 с (6H, 2 CH_3), 0.82 с (6H, 2 CH_3), 1.24-1.30 м (4H, 2 CH_2), 1.35-1.41 м (2H, 2CH изоборнила), 1.48-1.51 м (4H, 2 CH_2), 1.73 с (3H, CH_3), 1.78-1.86 м (4H, 2 CH_2), 3.05 т (2H, 2CH изоборнила, J_{HH} 9 Гц), 6.64 д (2H, 2CH циклогексадиенона, J 6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.79 (CH_3), 19.51 (CH_3), 21.30 (CH_3), 27.40 (CH_2), 30.82 (CH_3), 33.10 (CH_2), 39.27 (CH_2), 43.68 (CH), 45.38 (CH), 48.23 (C), 49.73 (C), 62.23 (C-OH), 138.52 (C циклогексадиенона), 143.46 (CH циклогексадиенона), 185.82 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 81.73, H 10.12, O 8.15. $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 81.82, H 10.10, O 8.08.

3.17 Исследование антиоксидантной активности терпенофенолов (спектрофотометрический метод)

Антиоксидантную активность (АОА) терпенофенолов определяли по способности препаратов в условиях *in vitro* связываться со стабильным радикалом

ДРРН (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил). Реакцию проводили в планшетах. Каждый образец анализировали в трех повторностях. Контролем служила смесь, содержащая все компоненты, за исключением анализируемого вещества. К 50 мкл 1; 0.1; 0.01 и 0.001% спиртового раствора препарата добавляли 150 мкл 0.6 мМ ДРРН в этаноле. Параллельно проводили реакцию со спиртовыми растворами Тролокса и Инола в тех же концентрациях. Оптическую плотность измеряли на планшетном спектрофотометре PowerWave 200™ («Bio-Tek Instruments», США) при $\lambda=517$ нм сначала сразу после добавления ДРРН и интенсивного перемешивания (t_0), затем – через 30 мин инкубации в темноте под полиэтиленовой пленкой (t_1). АОА рассчитывали по формуле:

$$\text{АОА (\%)} = (\text{ОП}_{517 \text{ бланк (0)}} - \text{ОП}_{517 \text{ проба (1)}}) / \text{ОП}_{517 \text{ бланк (0)}} \times 100,$$

где – $\text{ОП}_{517 \text{ бланк (0)}}$ – оптическая плотность бланка, измеренная сразу после добавления ДРРН, $\text{ОП}_{517 \text{ проба (1)}}$ – оптическая плотность пробы, измеренная через 30 мин инкубации.

Затем строили графики зависимости АОА от концентрации анализируемого вещества. Находили концентрацию вещества, при которой происходит обесцвечивание ДРРН на 50 %.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Установлены фундаментальные закономерности и основные факторы, определяющие регио- и стереоселективность алкилирования фенольных соединений (фенола, крезолов, двухатомных фенолов и нафтолов) монотерпеноидами (камфеном, пиненами, циклическими и ациклическими спиртами) и разработаны методы направленного синтеза терпенофенолов – перспективных антиоксидантов фармакологического и технического назначения.
2. Фенолят алюминия является *орто*-селективным катализатором алкилирования камфеном фенола, изомерных крезолов и двухатомных фенолов. Вероятной причиной высокой селективности перегруппировки фенилизорборнилового эфира в присутствии фенолята алюминия является тандемная внутримолекулярная перегруппировка типа Кляйзена и Вагнера-Меервейна, проходящая в организованной сфере алюминия.
3. Установлено, что положение метильной группы в изомерных крезолах и соотношение исходных компонентов определяет регио- и стереоселективность алкилирования крезолов камфеном в присутствии соответствующих крезолятов алюминия. Разработан селективный способ синтеза 2,6-диизорборнил-4-метилфенола, на основе которого составлен лабораторный регламент получения перспективной лекарственной субстанции Диборнол.
4. Соотношение исходных компонентов определяет направление С- или О-алкилирования двухатомных фенолов (гидрохинона, пирокатехина и резорцина) камфеном в присутствии фенолята алюминия или изопропилата алюминия. Гомогенные органоалюминиевые соединения являются селективными катализаторами для синтеза моноэфира пирокатехина с изорборнильным строением терпенового заместителя.
5. Алкилирование 1-нафтола и 2-нафтола камфеном в присутствии гомогенных алюминийсодержащих катализаторов протекает как в организованной сфере

алюминия, так и вне её. Регио- и стереоселективность процесса зависит от структуры органоалюминиевого катализатора и соотношения исходных реагентов.

6. Показано влияние строения циклических монотерпенов, выступающих в качестве алкилирующих агентов, на структуру образующихся терпенофенолов. Большая реакционная способность экзо-циклической двойной связи β -пинена способствует протеканию алкилирования фенола и 2-нафтола вне организованной сферы алюминия. Разработан синтез хроманов, заключающийся в алкилировании фенола α - и β -пиненами, дипентеном (лимоненом) в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$.
7. Алкилирование фенола избытком оптически активного β -пинена или α -пинена в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ является селективным способом получения оптически активных 2-борнилфенола и борнилового эфира фенола.
8. Предложен новый метод синтеза терпенофенолов путем алкилирования терпеновыми спиртами фенолята алюминия или фенола в присутствии эквимольных количеств изопропилата алюминия, который позволяет получать аналоги природных терпенофенолов, обладающих биологической активностью.
9. Разработаны способы получения изокамфилфенолов с использованием в качестве катализатора глины монтмориллонит KSF и синтеза фенилтерпеновых эфиров в присутствии кислотных гетерогенных катализаторов (цеолитов, сульфокатионита ФИБАН К-1).
10. Показана перспективность применение терпенофенолов в качестве стабилизаторов различных полимерных материалов и ингибиторов полимеризации жидких продуктов пиролиза, для создания лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантной, нейропротекторной и ретинопротекторной активностью и комплексным влиянием на гемореологию, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Сорокина И.В., Крысин А.П., Хлебникова Т.Б., Кобрин В.С., Попова Л.Н. Роль фенольных антиоксидантов в повышении устойчивости органических систем к свободно-радикальному окислению: анализ. обзор, 1997 / СОРАН; ГПНТБ, Новосибирский ин-т орган. химии. – Новосибирск, 1997. – 68 с. (Сер. «Экология». Вып. 46).
2. Харлампович Г.Д., Чуркин Ю.В. Фенолы. – М., «Химия», 1974. – 376 с.
3. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. – М.: Фирма «Слово», 2006. – 553 с.
4. Исследование синтетических и природных антиоксидантов *in vitro* и *in vivo*: сб. научных статей 1992. – М.: Наука, 1992. – 112 с.
5. Семенов А.А. Очерк химии природных соединений. – Новосибирск: Наука. Сиб. издат. фирма РАН, 2000. – 664 с.
6. Племенков В.В. Введение в химию природных соединений – Казань, 2001. – 376 с.
7. Кузаков Е.В., Шмидт Э.Н. Синтез терпенофенолов прямым алкилированием фенолов терпеноидами // Химия природ. соединений. – 2000. № 3. – С. 198-207.
8. Хейфиц Л.А., Аульченко И.С. Терпенофенолы и их применение в синтезе душистых веществ / Химия и технология душистых веществ и масел. Москва. Из-во «Пищевая промышленность», 1968. – С. 142-190. (Труды вып. VIII).
9. Бархаш В.А. Современные проблемы карбониевых ионов. – Новосибирск, 1975. – 411 с.
10. Demoll. Sur la structure des terpenylphenols obtenus en condensatle camphene avec le phenol, at celle de leurs derives hydrogenes a o deur boisee // Helvetica chem. acta. – 1964. – V. 47, Fasc 1, No 41. – P. 319-337.
11. William F. Erman, Chemistry of the monoterpenes an Encyclopedic Handbook. Part B. – New York, Basel, 1985. – 1463 p.

12. Eberhard Breitmaier. Terpenes. – WILEY-VCH Verlag GmbH & Co, 2006. – 214 p.
13. Аммосов А.С., Литвиненко В.И. Фенольные соединения родов (*Glycyrrhiza* L. и *Meristropis* Fisch. Et Mey) // Растит. ресурсы. – 1995. – Т. 31, № 3. – С. 116-145.
14. S. Terao, M. Shiraishi, Kato K., S. Ohkawa, Y. Ashida, Y. Maki. Quinones. Part 2. General Synthetic Routes to Quinone Derivatives with Modified Polyprenyl Side chains and inhibitory effects of these quinines on the generation of the slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) // J. Chem. Soc. Perkin Trans I. – 1982. – P. 2909-2920.
15. Kukovinets O.S., Zainullin R.A., Kislitsyn M.I. Natural arylterpenes and their biological activity // Chemistry of Natural Compounds. – 2006. – Vol. 42, No. 1. – P. 1-15.
16. L.-A. Tziveleka, A.P. Kourounakis, P.N. Kourounakis, V. Roussis, C. Vagias. Antioxidant potential of natural and synthesized polyprenylated hydroquinones // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2002. – No. 10. – P. 935-939.
17. Salvatore De Rosa, Alfonso De Giulio, Carmine Iodice. Biological effect of prenylated hydroquinones: structure-activity relationship studies in antimicrobial, brine shrimp, and fish lethality assays // J. Natural Products. – 1994. Vol. 57, No. 12. P. 1711-1716.
18. L.A. Shubina, Sergey N. Fedorov, Oleg S. Radchenko, Nadezhda N. Balaneva, Sophia A. Kolesnikova, Pavel S. Dmitrenok, Ann Bode, Zigang Dong, Valentin A. Stonik. Desmethylubiquinone Q₂ from the Far-Eastern ascidian *Aplidium glabrum*: structure and synthesis // Tetrahedron Lett. – 2005. – Vol. 46. – P. 559-562.
19. K. M. Fisch, V. Bohm, A. D. Wright, G. M. Konig. Antioxidative Meroterpenoids from the Brown Alga *Cystoseira crinite* // J. Nat. Prod. – 2003. – No. 66. – P. 968-975.
20. H. Makabe, S. Miyazaki, T. Kamo, M. Hirota. Myrsinoic Acid E, an Anti-inflammatory compound from *Myrsine seguinii* // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2003. – Vol. 67, No. 9. – P. 2038-2041.

21. C. Shao, Z. Guo, H. Peng, G. Peng, Z. Huang, Z. She, Y. Lin, S. Zhou. A new isoprenyl phenyl ether compound from Mangrove Fungus // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2007. Vol. 43, No. 4. – P. 377-379.
22. Tahara S., Ibrahim R.K. Prenylated isoflavonoids - an update // *Phytochemistry*. – 1995. Vol. 38, No. 5. – P. 1073-1094.
23. Lee K.-H., Chai H.-B., Tamez P.A., Pezzuto J.M., Cordell G.A., Win K.K., Tin-Wa M. Biologically active alkylated coumarins from *Kayea assamica* // *Phytochemistry*. – 2003. Vol. 64, No. 2. – P. 535-541.
24. Daskiewicz, J.B., Depeint, F., Viorner, L., Bayet, C., Comte Sarrazin, G., Comte, G., Gee, J. M., Johnson, I. T., Ndjoko, K., Hostettmann, K., Barron, D. Effects of flavonoids on cell proliferation and caspase activation in a human colonic cell line HT29: an SAR study // *J. Med. Chem.* – 2005. 48(8). – P. 2790-2804.
25. M. Curini, F. Epifano, F. Maltese, M.C. Marcotullio, S. P. Gonzales J.C. Rodriguez. Synthesis of Collinin, an Antiviral Coumarin // *Aust. J. Chem.* 2003. 56. P. 59-60.
26. Maria De Bernardi, Giovanni Vidari, Paola Vita Finzi, Giovanni Fronza. The chemistry of *Lactarius Fuliginosus* and *Lactarius Picinus* // *Tetrahedron*. – 1992. Vol. 48, 35. – P. 7331-7344.
27. Emil Pop, Clinton E. Browne, Varda Nadler, Anat Biegon, Marcus E. Brewster. Neuroprotective (+) 3S, 4S cannabinoids with modified 5'-side chain // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 1996. Vol. 6, No. 13. – P. 1553-1558.
28. John J. Talley. Synthesis of 4- and 6-Substituted 2,2-Dimethyl-2H-chromenes // *Synthesis*. – 1983. – No. 10. – P. 845-847.
29. Mark J. Adler, Steven W. Baldwin. Direct, regioselective synthesis of 2,2-dimethyl-2H-chromenes. Total syntheses of octandrenolone and precocenes I and II // *Tetrahedron Lett.* – 2009. Vol. 50, No. 36. – P. 5075-5079.
30. Hoarau C., Pettus Tomas R.R. Pettus. Strategies for preparation of differentially protected ortho-prenylated phenols // *Synlett*. – 2003. – No. 1. – P. 127-137.
31. S. Bouzbouz, B. Kirschleger. Total synthesis of 2-Tetraprenylbenzoquinol and – benzoquinone // *Synthesis*. – 1993. – P. 714-718.
32. Jeffrey D. Noighbors, Maya S. Salnikova, David F. Wiemer. Total synthesis of pawhuskin C: a directed *ortho* metalation approach // *Tetrahedron Letters*. – 2005. Vol. 46, No. 8. – P. 1321-1324.

33. Shigetoshi Yamada, Futara Ono, Takao Katagiri, Juntaro Tanaka. The Reaction of Phenolic Compounds with Isoprenoids. Part VII.1) *ortho*-Prenylation of Phenol in the Presence of Alkali-Metal Catalysts // *Synthetic Comm.* – 1975. Vol. 5(3). – P. 181-184.
34. F. Bigi, G. Casiraghi, G. Casnati, G. Sartori. Unusual Friedel-Crafts reactions; I. Exclusive *ortho*-allylation of phenol // *Synthesis.* – 1981. – P. 310-312.
35. Shigetoshi Yamada, Futara Ono, Takao Katagiri, Juntaro Tanaka. The Reaction of Phenolic Compounds with Isoprenoids. VIII. The *o*-Isoprenilation of Phenols in the Presence of Metallic Sodium // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1977. – Vol. 50(3). – P. 750.
36. Karl Heinz Gluesenkamp, George Buechi. C-Prenylation of phenols promoted by aluminum oxide surfaces // *J. Org. Chem.* – 1986. 51(23). – P. 4481-4483.
37. P.J. Berrigan, N. Falls. Allylation of phenol // Patent US 3198842. 1965.
38. Rhone Poulenc. Process for the selective allylation of *ortho*-alkoxyphenols // Patent GB 1402974. 1975.
39. Rhone Poulenc. Process for the selective allylation of *ortho*-alkoxyphenols // Patent GB 1501222. 1978.
40. R.S. De Simon, H.E. Ramsden. Process for the selective allylation of *ortho*-alkoxyphenols // Patent CA 1030983. 1978.
41. T. Sato, G. Sekiguchi, T. Adschiri, K. Arai. *Ortho*-selective alkylation of phenol with 2-propanol without catalyst in supercritical water // *Ind. Eng. Chem. Res.* – 2002. – Vol. 41. – P. 3064-3070.
42. Y. Arredondo, M. Moreno-Mañas, R. Pleixats. Non-catalyzed C-alkylation of phenols with cyclic secondary alkyl bromides // *Synth. Comm.* – 1996. 26(21). – P. 3885-3895.
43. Аттарян О.С., Рстамян В.И., Айоцян С.С., Асратян Г.В. Некаталитическое алкилирование фенола и анилина 1-гидроксиметилпиразолами // *ЖОХ.* – 2012. – Т. 82, № 7. – С. 1222-1224.
44. Harold T. Lacey. Friedel-Crafts Reactions // *Industrial and engineering chemistry.* – 1954. – Vol. 46, No. 9. – P. 1827-1835.
45. M. Curini, F. Erifano, F. Maltese, M. C. Marcotullio, A. Tubaro, G. Altinier, S. P. Gonzales, J. C. Rodrigues. Synthesis and anti-inflammatory activity of natural and

- semisynthetic geranyloxycoumarins // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Lett.* – 2004. – No. 14. – P. 2241-2243.
46. Leland J.Kitchen. Terpene phenols and phenol ethers // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1948. V. 70. – P. 3608-10.
 47. Leland Kitchen. Rearrangement of terpenyl aryl ethers // Patent US 2537647. 1951.
 48. А.С.Подбerezина, Л.А.Хейфиц. Исследование в области терпенофенолов. 16. О превращении треталкилфениловых эфиров в алкилфенолы // *ЖорХ.* – 1970. – Т. 6, вып. 5. – С. 995-999.
 49. K. Narasaka, E. Bald, T. Mukauyama. The Claisen rearrangement promoted by titanium tetrachloride // *Chem. Lett.* – 1975. – P. 1041-1044.
 50. E.G. Corey, I. Wu. Laurence. Enantioselective total synthesis of miroestoe // *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. – Vol. 115, No. 20. – P. 9327-9328.
 51. Karen Wilson, Dave J. Adams, Gadi Rothenberg, James H. Clark. Comparative study of phenol alkylation mechanisms using homogeneous and silica-supported boron trifluoride catalysts // *J. of Mol. Catalysis A: Chemical.* – 2000. – 159. – P. 309-314.
 52. Рудякова Е.В., Левковская Г.Г., Розенцвейг И.Б., Мирскова А.Н., Албанов А.И. Алкилирование фенолов с N-(2,2,2-трихлорэтилдиен)- и N-(2,2,2-трихлорэтил)аренсульфонамидами // *ЖОрХ.* – 2001. – Т. 37, № 1. – С. 106-110.
 53. С.М. Корнеев, В.А. Николаев, И.К. Коробицына. Способ получения 4,6-ди-трет-алкилрезорцинов // Патент SU 1583407. 07.08.1990. Бюл. № 29.
 54. Manoranjan Saha, M. Kabir Hossain, M. Ashaduzzaman, Shams Tania Afroza Islam, Mirza Galib and Nashid Sharif. Alkylation of Phenol with Olefins in the Presence of Sulphuric Acid // *Bangladesh J. Sci. Ind. Res.* – 2009. – 44(1). – P. 131-136.
 55. Goto Fumiaki, Tanaka Kozo. Preparation of dialkylhydroquinones // Patent JP 04-103550. 1978.
 56. PirkI Jaromir. Zpusob pripravy 5-(1,1,3,3-tetrametyl-butyl)-hydrochinonu // Patent CS 111292. 1990.
 57. PirkI Jaromir, Svobodova Gabriela, Kroupa Jaroslav. Zpusob pripravy 2,5-bis-(1,1,3,3-tetrametyl-butyl)-hydrochinonu // Patent CS 273290. 1992.

58. Dougherty Shayn Marie, Maleski robert Joseph, Debord Sharon Denise. Process for the C-alkylation of aromatic hydroxyl compounds // Patent WO 02055461. 2002.
59. Гончаренко Н.А., Федотов А.С., Дубини А.В., Воробьева К.Ю. Алкилирование фенола олефинами и спиртами в присутствии сернокислого эфира гликоля // Вестник ОГУ. – 2003, № 6. – С. 139-140.
60. Б.В. Пассет. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ (БАВ): Учебник. – М.: ГЭОТАР-МЕД, – 2002. – 376 с.
61. Соколенке В.А., Свирская Н.М., Когай Т.Н., Карпова М.С., Павленко Н.И. Диадамантирование двухатомных фенолов и их производных// ЖПХ. – 2008. – Vol. 81, No. 3. – P. 524-525.
62. Bernard Smutek, Werner Kunz, Frédéric Goettmann. Hydrothermal alkylation of phenols with alcohols in diluted acids // C. R. Chimie. – 2012. – 15. – P. 96-101.
63. Юрасов П.Ф., Зюзюн В.Е., Глушкова Л.В., Смертин Л.С., Седельников А.И., Тихонова Т.С., Шавырин С.В., Куприна Л.Б. Получение пластификатора КФ в опытно-промышленных условиях // Гидролизная и лесохимическая промышленность. – 1988. – № 2. – С. 20-21.
64. Седельников А.И., Тихонова Т.С., Полякова Н.П., Ларионов В.П. Синтез и свойства фенилтерпеновых эфиров // Гидролизная и лесохимическая промышленность. – 1985. – № 4. – С. 12-14.
65. Jun-Ling Zhao, Li Liu, Chun-Ling Gu, Dong Wang, Yong-Jun Chen. Organocatalytic enantioselective Friedel–Crafts alkylation of simple phenols with trifluoropyruvate // Tetrahedron Letters. – 2008. – 49. – P. 1476-1479.
66. Jaray Jaratjaroonphong, Supaporn Sathalalai, Prapapan Techasauvapak, Vichai Reutrakul. Iodine catalyzed Friedel–Crafts alkylation of electron-rich arenes with aldehydes: efficient synthesis of triarylmethanes and diarylalkanes // Tetrahedron Letters. – 2009. Vol. 50. – P. 6012-6015.
67. Scuotto J.F., Mathieu D., Gallo R., Phan-Tan-Luu R., Metzger J., Desbois M. Friedel-Crafts synthesis of benzophenone with little Lewis acid catalyst. Factorial design and mechanism // Bull. Soc. Chim. Belg. – 1985. – 94. – P. 897-907.
68. Avelino Corma, Hermenegildo Garca. Lewis Acids: From Conventional Homogeneous to Green Homogeneous and Heterogeneous Catalyst // Chemical Reviews. – 2003. – Vol. 103, No. 11. – P. 4316-4317.

69. Tarakeshwar P., Jin Yong Lee, Kwng S. Kim. Role of Lewis acid (AlCl_3)-aromatic ring interaction in Friedel-Craft's reaction // The journal of physical chemistry. – 1998. – Vol. 102, No. 13. – P. 2253-2255.
70. Makoto Matsui and Hisashi Yamamoto. Aluminum Chloride-Tetraalkylammonium Halide Complex as a Novel Catalyst in Friedel-Crafts Alkylation. Direct Construction of the Chroman Structure from 1,3-Diene // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1995. Vol. 68, No. 9. – P. 2663-2668.
71. Рстакян В.И. Алкилирование фенола 1-фенил-3,5-диметил-4-хлорметил-пиразолом в условиях межфазного катализа // ЖОХ. – 2011. Т. 81, № 8. – С. 1405-1406.
72. Клеттер Е.А., Козырева Ю.П., Кутуков Д.И., Злотский С.С. Алкилирование фенолов алкенил-гем-дихлорциклопропанами // Нефтехимия. – 2010. Т. 50, № 1. – С. 66-68.
73. Одинокое В.Н., Спивак А.Ю., Емельянова Г.А., Сюткина Е.В., Ушакова З.И., Халилов Л.М. Синтез оптически активных аналогов α -токоферола на основе (S)-(+)-дигидромирцена // Изв. АН. Серия хим. – 2000. – № 9. – С. 1631-1633.
74. Tsuchimoto, T., Tobita, K., Hiyama, T., Fukuzawa, S. Scandium(III) Triflate-Catalyzed Friedel-Crafts Alkylation Reactions // J. Org. Chem. – 1997. – 62. – P. 6997-7005.
75. Laurent Gilbert, Marcelle Janin, Anne-Marie Le Govic, Philippe-Jean Tirel. O-Alkylation of phenolic compounds via rare earth orthophosphate catalysts // Patent US 5786520. 1998.07.28.
76. H. Honel Vienna, A. Zinke. Phenol-terpene resinous condensation product products and process of making them // Patent US 2123898. 1938.07.19.
77. Rummelsburg, Alfred L. Condensation products of terpenes and phenols // Patent US 2378436. 1945.06.19.
78. Хейфиц Л.А., Молдованская Г.И., Кохманский А.В., Белов В.Н. Исследование в области терпенофенолов. 14. Изоборнилфенолы и продукты их превращений // ЖОХ. – 1963. Т. 33, вып. 10. – С. 3392-3398.
79. Хейфиц Л.А., Шулов Л.М. Исследование в области терпенофенолов. 11. Строение терпенового остатка в терпенофенолах, полученных из о-, и п-крезолов и камфена // ЖОрХ. – 1965. Т. 1, вып. 6. – С. 1063-1067.

80. Аульченко И.С., Хейфиц Л.А. Исследование в области терпенофенолов. 27. Изучение продуктов конденсации норборнена с гваяколом // ЖОрХ. – 1966. Т. 2, вып. 11. – С. 2055-2058.
81. Хейфиц Л.А., Аульченко И.С., Щеголева Г.М. Исследование в области терпенофенолов. 28. Изучение продуктов конденсации камфена с гваяколом и их гидрирование // ЖОрХ. – 1966. Т. 2, вып. 11. – С. 2059-2064.
82. Шулов Л.М., Гаврилова Т.Ф., Хейфиц Л.А. Исследование в области терпенофенолов. 31. Алкилирование мета-крезола норборненом и превращения продуктов алкилирования // ЖОрХ. – 1967. Т. 3. – С. 1819-1823.
83. Гаврилова Т.Ф., Аульченко И.С., Хейфиц Л.А. Алкилирование фенола α -фенхеном в присутствии раствора фтористого бора в ледяной CH_3COOH // ЖОрХ. – 1973. Т. IX, вып. 1. – С. 89-93.
84. Москвичев В.И., Хейфиц Л.А. Алкилирование фенола α -пиненом в присутствии эфирата фтористого бора // Журнал Всесоюзн. Хим. общ-ва. – 1975. 20(4). – С. 479-480.
85. Аульченко И.С., Гаврилова Т.Ф., Москвичев В.И., Хейфиц Л.А., Антонова Н.Д., Крымская Э.Б. Исследование в области терпенофенолов. 44. Перегруппировки бициклических терпенов при их взаимодействии с фенолом в присутствии кислотных катализаторов // ЖОрХ. – 1975. Т. 11, вып. 4. – С. 738-746.
86. U.R. Nayak, V.S. Dalavoy, V.B. Deodhar. 4-Phenoxylongibornane from longifolene // Ind. J. Chem. Sect. B. – 1989. – V. 28: 1-11. – P. 956-957.
87. Substituted phenols // Patent GB 1206774. 30.09.1970.
88. J.M. Gazave. New substituted phenols process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them // Patent GB 1062252. 1949.
89. J. Mardiguan, P. Fournier. Preparation of isobornylphenols and methyl ethers thereof // Patent GB 1306217. 1973.
90. Marshall Sittig. Pharmaceutical manufacturing encyclopedia. Second edition. Noyes Publications. Westwood. New Jersey. U.S.A. P. 1593-1594.
91. M. Cirri, P. Mura, P. Corvi Mora. Liquid spray formulations of xibornol by using self-microemulsifying drug delivery systems // Int. J. Pharm. – 2007. – 30. – P. 84-91.

92. M.L. Del Conte. Process for preparing 6-isobornyl-3,4-xyleneol // Patent GB 2046243. 1980.
93. A. Stern, M. Dunkel. Preparation of perfumery material possessing a sandalwood-like odor // Patent US 3920758. 1975.
94. J.R. Salmon, D. Whittaker. The solvolysis of myrtanyl tosylates: a comparison of torsional and bridging effects // Chem. Comm. – 1967. – P. 491-492.
95. Edvard N. Peters, Herbert C. Brown. High *exo:endo* rate ratio and predominant *exo* substitution in the solvolysis of 2-*p*-anisyl-2-norbornenyl derivatives. Evidence for a high *exo:endo* rate ratio in a 2-norbornyl derivative solvolyzing without significant π -participation // J. American Chem. Soc. – 1972. – Vol. 94, No. 16. – P. 5899-5900.
96. Edvard N. Peters, Herbert C. Brown. Effect of a homoallylic bond on the rates of solvolysis of 1-phenylcyclopentyl 2-phenyl-2-norbornanyl *p*-nitrobenzoates. Evidence for the absence of π -participation as a factor in the high *exo:endo* rate ratio in the 2-phenyl-2-norbornenyl system // J. American Chem. Soc. – 1972. – Vol. 94, No. 22. – P. 7920-7921.
97. Herbert C. Brown, Edvard N. Peters. Structural effects in solvolytic reactions. XI. Rates and products of solvolysis of 2-aryl- and 2-methyl-2-norbornenyl *p*-nitrobenzoates. *Exo:endo* rate ratio as a function of increasing electron demand // J. Amer. Chem. Soc. – 1975. – Vol. 97, No. 26. – P. 7442-7447.
98. Edvard N. Peters, Herbert C. Brown. Structural effects in solvolytic reactions. XIII. Effect of increasing electron demand on the rates of solvolysis of 1-aryl-3-cyclopenten-1-yl and 1-aryl-3-cyclopentenyl *p*-nitrobenzoates. Evidence for the absence of π -participation // J. American Chem. Soc. – 1975. – Vol. 97, No. 26. – P. 7454-7457.
99. Carl W. David, Bruce W. Everling, Robert J. Killan, J.B. Stothers, Wyman R. Vaughan. Camphene racemization. 3. The *endo*-methyl migration problem // J. Amer. Chem. Soc. – 1973. – Vol. 95, No. 4. – P. 1265-69.
100. Clair J. Collins, M.H. Lietzke. An analysis of the acid-catalyzed racemization of (-)-camphene-13C. Is *endo*-methyl migration necessary // J. Amer. Chem. Soc. – 1973. Vol. 95, No. 20. – P. 6842-43.

101. Wyman R. Vaughan, David M. Teegarden. Camphene. 4. Interconversion of three homocamphenes // J. Amer. Chem. Soc. – 1974. – Vol. 96, No. 15. – P. 4902-09.
102. Н.Ф. Салахутдинов, В.А. Бархаш. Реакционная способность терпенов и их аналогов в «организованной среде» // Успехи химии. – 1997. – Т. 66, № 4. – С. 376-400.
103. Herbert C. Brown and Kwang-Ting Liu. Addition to Bicyclic Olefins. VII. Electrophilic Addition of hydrogen chloride and deuterium chloride to norbornene, 2-methylenenorbornane, and related bicyclic olefins // J. Amer. Chem. Soc. – 1975. – V. 97, No. 3. – P. 600-610.
104. William F. Erman, T.J. Flaut. Stereospecific Synthesis of *p*-Bornyl and *p*-Isobornylphenol // J. Org. Chem. – 1962. – Vol. 27. – P. 1526-1532.
105. Темникова Т.И., Семенова С.Н.. Молекулярные перегруппировки в органической химии. – Л.: Химия, – 1983. – 256 с.
106. Silverberg, Lee, Jonathan. Synthesis of cannabinoids // Patent WO2002096899. 05.12.2002.
107. Peter Stoss, Peter Merrath. Method for the production of 6,12-dihydro-6-hydroxycannabidiol and the use thereof for the production of trans-delta-9-tetrahydrocannabinol // Patent US 5227537. 1993.07.13.
108. L. Schmerling. Allylation or benzylation of aromatic compounds // Patent US 3678122. 1972.
109. J. Bruah. Copper promoted allylation of phenols // Tetrahedron Lett. – 1995. – Vol. 36. – P. 8509-8512.
110. H.Q. Nimal Gunaratne, Tobias J. Lotz and Kenneth R. Seddon. Chloroindate(III) ionic liquids as catalysts for alkylation of phenols and catechol with alkenes // New J. Chem. – 2010. – 34. – P. 1821-1824.
111. Andrei V. Malkov, Stuart L. Davis, P., William L. Mitchell, Pavel Kočovský. Molybdenum(II)-Catalyzed of Electron-Rich Aromatics with Allylic Acetates // Tetrahedron Lett. – 1997. – Vol. 35, No. 27. – P. 4899-4902.
112. Malkov, A.V.; Stuart, L.D.; Baxendale, I.R.; Mitchell, W.L.; Kočovský P. Molybdenum(II)-Catalyzed Allylation Of Electron-Rich Aromatics And Heteroaromatics // J. Org. Chem. – 1999. – 64. – P. 2751-2764.

113. H. Dvorakova, D. Dvorak, J. Srogl, P. Kocovsky. Allylic substitution catalyzed by a new molybdenum complex // *Tetrahedron*. – 1995. – Vol. 36, No. 35. – P. 6351-6354.
114. E. Kuntz, A. Amgoune. Method for C-allylation phenols // Patent WO 2005/051876. 09.06.2005.
115. A.V. Malkov, P. Spoor, V. Vinader, P. Kočovský. Molybdeum(IV) Complexes As Efficient Lewis Acidic Catalysts For Allylic Substitution. Formation Of C-C And C-N Bonds // *J. Org. Chem.* – 1999. – 64. – P. 5308-5313.
116. Bastien Nay, Magalie Collet, Marjolène Lebon, Catherine Chèze, Joseph Vercauteren. Methods in synthesis of flavanoids. Part 3. Molybdeum(II)-catalyzed coupling of cinnamyl alcohols to phenol derivatives // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43. – P. 2675-2678.
117. G. Onodera, H. Imajima, M. Yamanashi, Y. Nishiyashi, M. Hidai, S. Uemura. Ruthenium-catalyzed allylation of aromatic compounds and allylic ether formation // *Organometallics*. – 2004. – Vol. 23. – P. 5841-5848.
118. Гершанов Ф.Б., Долидзе В.Р., Даутов Т.Г., Рутман Г.И. Способ получения 2,6-ди-трет-бутилфенола // Патент SU 1216944. 27.02.1996.
119. Пантух Б.И., Егоричева С.А., Сурков В.Д., Даутов Т.Г. Способ получения 2,6-ди-трет-бутилфенола // Патент SU 1679753. 27.09.1999.
120. Гершанов Ф.Б., Гильмутдинов Г.З., Гильмутдинов В.З. Комплексы фенокси- и орто-алкилфеноксиалюминийвисмута, способы их получения и применение их в качестве катализаторов орто-алкилирования фенола или орто-алкилфенола олефинами // Патент RU 99104480. 2001.
121. Goins Dixie E., Huggins Harold V., Burt Edward A., Holmes Silas W. Alkylation process // Patent US 4560809. 1985.
122. Takahashi Eiji. Ortho-alkylation of phenol // Patent JP 60218346. 1985.
123. Batman Eric Shawn, King Jeffrey Franklin, Matthews Charles Weyman. Phenol alkylation process // Patent EP 0347710, A3. 23.05.1990.
124. Holmes Silas Wendell JR, Goins Dixie Ely, Wiker Steven Lee. Arylhydroxide alkylation process // Patent EP 0281399, A3, B1. 1988.
125. Kuepper Friedrich-Wilhelm, Mueller Wolfgang. Method of manufacturing ortho-substituted alkylphenols, and catalyst therefor // Patent US 5292970. 1994.

126. Гунько В.М., Роев Л.М. Электронная структура и активность алюминийсодержащих гомогенных катализаторов в реакциях алкилирования фенола олефинами // Теоретическая и экспериментальная химия. – 1982. – № 1. – С. 85-90.
127. Зорина А.В., Мичуров Ю.И., Гершанов Ф.Б., Рутман Г.И., Кучин А.В., В.П. Юрьев. Влияние структуры алюминийорганических соединений на процесс алкилирования фенола олефинами // ЖОХ. – 1980. – Т. 50, вып. 3. – С. 581-86.
128. A. J. Kolka, J. P. Napolitano, G. G. Ecke. The *ortho*-Alkylation of Phenols // J. Org. Chem. – 1956. 21(6). – P. 712–713.
129. Козликовский Я.Б., Нестеренко С.А., Кощий В.А. Алкилирование фенола циклогексеном в присутствии алюминиевой соли дифенилдитиофосфорной кислоты // Изв. ВУЗов. Сер. хим. и хим. технол. – 1978. – Т. 21, вып. 5. – С. 648-651.
130. Кощий В.А., Козликовский Я.Б., Нестеренко С.А., Поливанов А.В. Алкилирование фенола октен-1 в присутствии алюминиевой соли дифенилдитиофосфорной кислоты и фенолята алюминия // Изв. ВУЗов. Сер. хим. и хим. технол. – 1983. – Т. 26, вып. 7. – С. 786-789.
131. Козликовский Я.Б., Кощий В.А. Взаимодействие фенола с циклогексеном в присутствии фенолята алюминия // ЖОрХ. – 1984. – Т. 20, вып. 1. – С. 121-124.
132. Козликовский Я.Б., Черняев Б.В., Литвин А.Л., Кофанова А.В. Взаимодействие о-, м-, и п-крезолов со стиролом в присутствии крезолятов алюминия // ЖОрХ. – 1986. – Т. 22, вып. 7. С. 1469-1474.
133. Козликовский Я.Б., Кощий В.А., Бутов С.А. Взаимодействие пирокатехина и резорцина со стиролом в присутствии фенолята алюминия // ЖОрХ. – 1986. Т. 22, вып. 3. – С. 606-610.
134. Козликовский Я.Б., Кощий В.А., Бутов С.А., Овсиюк Т.Ф. Алкилирование пирокатехина и резорцина циклогексеном в присутствии фенолята алюминия // ЖОрХ. – 1988. Т. 24, вып. 4. – С. 827-830.
135. Инояттов Ф.Х., Абубакиров Р.Ш., Микая А.И., Храпова И.М., Перченко В.Н., Платэ Н.А. Алкилирование 4-метоксифенола стиролом в присутствии

- алюмоксановых соединений // Изв. АН. Серия хим. – 1993. – № 5. – С. 992-994.
136. Молдованская Г.И., Хейфиц Л.А., Броун Э.В., Белов В.Н. Исследование в области терпенофенолов. 3. Изучение продуктов конденсации камфена с фенолом // ЖОХ. – 1960. – Т. 30, вып. 5. – С. 1716-1720.
 137. Хейфиц Л.А., Молдованская Г.И., Шулов Л.М. Исследование в области терпенофенолов. 10. Строение терпенового остатка в терпенофенолах, полученных из камфена // ЖОрХ. – 1965. Т. 1, вып. 6. – С. 1057-1063.
 138. Гаврилова Т.Ф., Аульченко И.С., Хейфиц Л.А. Исследование в области терпенофенолов. 40. Алкилирование фенола α -фенхеном в присутствии фенолята алюминия // ЖОрХ. – 1971. Т. VII, вып. 1. – С. 94-97.
 139. Гаврилова Т.Ф., Аульченко И.С., Хейфиц Л.А. Исследование в области терпенофенолов. 43. Образование трет-терпенофенолов из фенола α -фенхена в присутствии фенолята алюминия // ЖОрХ. – 1973. Т. IX, вып. 11. – С. 2260-2266.
 140. В.И. Москвичев, Л.А. Хейфиц. Алкилирование фенола α -пиненом в присутствии фенолята алюминия // ЖОрХ. – 1973. Т. 9, вып. 11. – С. 2256-2259.
 141. Родионов В.Н., Козликовский Я.Б., Андрущенко В.А. Синтез 2,4-(3-изопропилпропано)-2-метилхромана // ЖОрХ. – 1991. Т. 27, вып. 12. – С. 2627.
 142. Kui Zhang, Chnghua Huang, Huaibin Zhang, Shouhe Xiang, Shngyuan Liu, Dohg Xu, Hexuan Li. Alkylation of phenol with tert-butyl alcohol catalyzed by zeolite H β // Applied catalysis A: General. – 1998. – Vol. 166. – P. 89-95.
 143. A. Sakthivel, S. K. Badamali, P. Selvam. Para-selective t-butylation of phenol over mesoporous H-AlMCM-41 // Microporous and Mesoporous Materials. – 2000. – Vol. 39. – P. 457-463.
 144. Nuclear alkylation of phenols // Patent GB 602257. 1948.05.24.
 145. Masahiro Nitta, Kazuo Aomura, Katsumi Yamaguchi. Alkylation of Phenols. II. The Selective Formation of Thymol from m-Cresol and Propylene with a γ -Alumina Catalyst // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1974. – Vol. 47, No. 10. – P 2360-2364.
 146. Alfred J. Kolka, John P. Napolitano, Allen H. Filbey, George G. Ecke. The ortho-Alkylation of Phenols // J. Org. Chem. – 1957. – Vol. 22, No. 6. – P. 642-646

147. B.J. Van Sorge. Preparation of ortho-alkylated phenols // Patent US 3843606. 1974.10.22.
148. Corma A. Inorganic Solid Acids and Their Use in Acid-Catalyzed Hydrocarbon Reactions // Chem. Rev. – 1995. – Vol. 95. – P. 559-614.
149. Tanabe K., Itoh M., Morishige K., Hattori H. The effect of preparation method on the acidity of mixed oxides. In Preparation of Catalysts I: Scientific Bases for the Preparation of Heterogeneous Catalysts Proceedings // First International Symposium held at the Solvay Research Centre, Brussels, October 14-17, 1975. – P. 65-78.
150. Jin T., Machida M., Yamaguchi T., Tanabe K. Infrared study of sulfur-containing iron oxide. Behavior of sulfur during reduction and oxidation // Inorg. Chem. – 1984. – Vol. 23. – P. 4396-4398.
151. Jin T., Yamaguchi T., Tanabe K. Mechanism of acidity generation on sulfur-promoted metal oxides // J. Phys. Chem. – 1986. Vol. 90, Iss. 20. – P. 4794-4796.
152. Ganapati D. Yadav, Jayesh J. Nair. Sulfated zirconia and its modified versions as promising catalyst for industrial processes // Microporous and Mesoporous Materials. – 1999. – 33. – P. 1-48.
153. Benjaram S. Reddy, Meghshyam K. Patil. Organic Syntheses and Transformations Catalyzed by Sulfated Zirconia // Chem. Rev. – 2009. Vol. 109, No. 6. – P. 2198-2199.
154. Matsushashi H., Hino M., Arata K. Solid catalyst treated with anions XIX: Synthesis of the solid superacid catalyst of tin oxide treated with sulfate ion // Appl. Catal. – 1990. – Vol. 59. – P. 205-212.
155. Arata K., Hino M., Yamagata N. Acidity and catalytic activity of zirconium and titanium sulfated heat-treated at high temperature solid superacid catalysts // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1990. – Vol. 63. – P. 244-246.
156. Waqif M., Bachelier J., Saur O., Lavalley J. C. Acidic properties and stability of sulfate-promoted metal oxide // J. Mol. Catal. – 1992. – Vol. 72. – P. 127-138.
157. Vishwanathan V. Alkylation of catechol with methanol to guaiacol over sulphate-modified zirconia solid acid catalysts // React. Kin. Catal. Lett. – 2007. Vol. 92, No. 2. – P. 311-317.

158. Zhou L., Xu B., Hua W., Yue Y., Gao Z. Sulfated tin oxide: An efficient catalyst for alkylation of hydroquinone with tert-butanol // *Catal. Comm.* – 2008. – Vol. 9. – P. 2274–2277.
159. Tanabe K., Ichikawa I., Ikeda H., Hattori H. Acidic properties of $\text{ZnO} \cdot \text{As}_2\text{O}_3$, $\text{ZnO} \cdot \text{Sb}_2\text{O}_3$, $\text{ZnO} \cdot \text{Bi}_2\text{O}_3$, $\text{ZnO} \cdot \text{ZrO}_2$ and $\text{ZrO}_2 \cdot \text{ThO}_2$ and catalytic of $\text{ZnO} \cdot \text{Bi}_2\text{O}_3$ for alkylation of phenol with methanol // *J. Research Institute Catal. Hokkaido University.* – 1972. Vol. 19, No. 3. – P. 185-192.
160. Tanabe K., Ishiya C., Matsuzaki I., Ichikawa I., Hattori H. Acidic property and catalytic activity of $\text{TiO}_2 \cdot \text{ZnO}$ // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1972. – Vol. 45. – P. 45-71.
161. Venkat Rao V., Chary K.V.R., Durgakumari V., Narayanan S. Alkylation of phenol over simple oxides and supported vanadium oxides // *Appl. Catal.* – 1990. – Vol. 61. – P. 89-97.
162. Chary K.V.R., Ramesh K., Vidyasagar G., Venkat Rao V. Vapour phase alkylation of phenol with methanol over vanadium oxide supported on zirconia // *J. Mol. Catal. A: Chem.* – 2003. – Vol. 198. – P. 195–204.
163. Rodrigo Amandi, Katherine Scovell, Peter Licence, Tobias J. Lotz and Martyn Poliakoff. The synthesis of o-cyclohexylphenol in supercritical carbon dioxide: towards a continuous two-step reaction // *Green Chem.* – 2007. – 9. – P. 797-801.
164. Sarish S., Devassy B.M., Boehringer W., Fletcher J., Halligudi S. B. Liquid-phase alkylation of phenol with long-chain olefins over WO_x/ZrO_2 solid acid catalysts // *J. Mol. Catal. A: Chemical.* – 2005. – Vol. 240, No. 1-2. – P. 123-131.
165. Ren, Li-guo; Zhao, Chong-feng; Gao, Wen-yi. Alkylation of o-xylene with styrene on the WO_3/ZrO_2 solid superacid // *Shiyou Huagong Gaodeng Xuexiao Xuebao.* – 2005. – Vol. 18, No. 1. – P. 28-31.
166. Benjaram M. Reddy, Meghshyam K. Patil. Organic syntheses and transformations catalyzed by sulfated zirconia // *Chem. Rev.* – 2009. Vol. 109, No. 6. – P. 2185-2208.
167. Sakthivel A., Saritha N., Selvam P. Vapour phase tertiary butylation of phenol over sulfated zirconia catalyst // *Catal. Lett.* – 2001. Vol. 72, No. 3-4. – P. 225-228.
168. Venkataraman Vishwanathan, Gajula Balakrishna, Balraj Rajesh, Venkatreddy Jayasri, Lucky M. Sikhivihilu, Neil J. Coville. Alkylation of catechol with

- methanol to give guaiacol over sulphate-modified zirconia solid acid catalysts: The influence of structural modification of zirconia on catalytic performance // *Catal. Comm.* – 2008. – Vol. 9. – P. 2422–2427.
169. Yadav G.D., Pathre G.S. Chemoselective catalysis by sulphated zirconia in O-alkylation of guaiacol with cyclohexene // *J. Mol. Catal. A: Chem.* – 2006. – Vol. 243. – P. 77–84.
 170. B. Y. Chang. A new direct allylation of the aromatic compounds with allylic chlorides catalyzed by indium metal // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40. – P. 1547-1530.
 171. Goux C., Massacret M., Lhoste P., Sinou D. Stereo- and regioselectivity in palladium-catalyzed allylic etherification // *Organometallics.* – 1995. – 14. – P. 4585.
 172. Masao Tsukayama, Makoto Kikuchi, Yasuhiko Kawamura. Regioselective Synthesis of Phenylphenols. Syntheses of Naturally Occurring 4'-Alkenyloxy-2',6'-digydroxy-3'-(3-methyl-2-butenyl)aretophenones // *Chem. Lett.* – 1994. – P. 1203-1206.
 173. Masao Tsukayama, Makoto Kikuchi, Yasuhiko Kawamura. Regioselective Prenylation of Phenols by Palladium Catalyst: Syntheses of Prenylphenols and Chromans // *Heterocycles.* – 1994. – Vol. 38, No. 7. – P. 1487-1490.
 174. Anant R. Kapdi, Richard J. K. Taylor, Ian J. S. Fairlamb. Highly regio- and chemoselective palladium(0)-mediated allylic substitution of difunctional allylic halides with phenols // *Tetrahedron Letters.* – 2010. – 51. – P. 6378–6380.
 175. Barry M. Trost, Hong C. Shen, Li Dong, Jean-Philippe Surivet, and Catherine Sylvain. Synthesis of Chiral Chromans by the Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation (AAA): Scope, Mechanism, and Applications // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – 126. – P. 11966-11983.
 176. Mariko Yoshida, Tetsuhiro Nemoto, Zengduo Zhao, Yuta Ishige, Yasumasa Hamada. Enantioselective construction of all-carbon quaternary spirocenters through a Pd-catalyzed asymmetric intramolecular ipso-Friedel-Crafts allylic alkylation of phenols // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2012. – 23. – P. 859–866.
 177. R. F. Fischer. Allylation of aromatic compounds // Patent US 2915563. 1959.
 178. R. F. Fischer. Allylation of aromatic compounds // Patent CA 677772. 1964.

179. Campbell Curtis Bay, Mahieux Cedrick. Skewed and middle attached linear chain alkylphenol and method of making the same // Patent WO 2012/078240. 04.10.2012.
180. J. C. Schmidhauser, G. L. Bryant, P. E. Donahue, M. F. Garbaskas, E. A. Williams. Products from the acid-catalyzed reaction of cyclic monoterpenes and phenol // J. Org. Chem. – 1995. – Vol. 60. – P. 3612-3618.
181. M.A. Harmer, Q. Sun. Solid acid catalysis using ion-exchange resins // Appl. Catal. A: General. – 2001. – V. 221. – P. 45-62.
182. С. Ю. Павлов, И. Я. Яблонская, В.А. Смирнов, В.А. Горшков, В. Н. Чуркин. Способ получения термостойких сульфоанионитных катализаторов и способ проведения кислотно-катализируемых реакций // Патент РФ 2163507. 2001.
183. Silas W. Holmes, Edward A. Burt, Dixie E. Goins. Heterogeneous catalytic alkylation // Patent US 4628127. 1986.
184. Zhengbo Zhang Ж Fei Zhou Ж Jin Nie. Alkylation of Hydroquinone with tert-Butanol Catalyzed by Polymer-supported Sulfonimide // Catal. Lett. – 2007. 119. – P. 271–276.
185. L. Ronchin, G. Quartarone, A. Vavasori. Kinetics and mechanism of acid catalyzed alkylation of phenol with cyclohexene in the presence of styrene divinylbenzene sulfonic resins // J. Mol. Catal. A: Chemical. – 2012. 353-354. – P. 192-203.
186. L. Ronchin, A. Vavasori, L. Toniolo. Acid catalyzed alkylation of phenols with cyclohexene: Comparison between homogeneous and heterogeneous catalysis, influence of cyclohexyl phenyl ether equilibrium and of the substituent on reaction rate and selectivity // J. Mol. Catal. A: Chemical. – 2012. – 355. – P. 134-141.
187. Wolfgang Holderich, Michael Hesse, Fritz Naumann. Zeolites: Catalysts for Organic Syntheses // Angew. Chem.Int. Ed. Engl. – 1988. – V. 27. – P. 226-246.
188. Ayyamperumal Sakthivel, Nellutla Saritha, Parasuraman Selvam. Vapour phase tertiary butylation of phenol over sulfated zirconia catalyst // Catalysis Letters. – 2001. V. 72, № 3-4. – P. 225-228.
189. S.E. Sen. Organic Transformation using Zeolites and Zeotype Materials // Tetrahedron. – 1999. – V. 55. – P. 12657-12698.

190. V.V. Balasubramanian, V. Umamaheshwari, I. Sudarsan Kumar, M. Palanichamy, V. Murugesan. Alkylation of phenol with methanol over ion-exchange Y-zeolites // *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)*. – 1998. Vol. 110, No. 5. – P. 453-460.
191. Xu J., Yan A.Z., Xu Q.H. Alkylation of Phenol with Methanol over Basic X Zeolites // *Chinese Chem. Lett.* – 1999. Vol. 10, No. 12. – P. 983–986.
192. Krishnan A.V., Ojha K., Pradhan N.C. Alkylation of Phenol with Tertiary Butyl Alcohol over Zeolites // *Org. Process Res. Dev.* – 2002. – Vol. 6. – P. 132-137.
193. Cheralathan K.K., Kumar I.S., Palanichamy M., Murugesan V. Liquid phase alkylation of phenol with 4-hydroxybutan-2-one in the presence of modified zeolite HBEA // *Appl. Catal.* – 2003. – Vol. 241. – P. 247–260.
194. P. Sherwood, L. Venuto, B. Venuto. Ring alkylation of aromatic and heterocyclic compounds in the presence of an alumino-silicate catalysts // *Patent GB L1063028*. 1967.
195. Sushanta K. Badamali, Ayyamperumal Sakthivel, Parasuraman Selvam. Tertiary butylation of phenol over mesoporous H-FeMCM-41 // *Catal. Lett.* – 2000. – V. 65. – P. 153-157.
196. Ayyamperumal Sakthivel, Nellutla Saritha, Parasuraman Selvam. Vapour phase tertiary butylation of phenol over sulfated zirconia catalyst // *Catal Lett.* – 2001. V. 72, № 3-4. – P. 225-228.
197. Kui Zhang, Huaibin Zhang, Genhui Xu, Shouhe Xiang, Shangyuan Liu, Hexuan Li. Alkylation of phenol with tert-butyl alcohol catalyzed by large pore zeolites // *Appl. Catal. A: General.* – 2001. – Vol. 207. – P. 183-190.
198. Kui Zhang, Shouhe Xiang, Huaibin Zhang, Shangyuan Liu, Hexuan Li. Phenol alkylation with tert-butyl alcohol catalyzed by HM zeolite // *React. Kinet. Catal. Lett.* – 2002. Vol. 77, No. 1. – P. 13-19.
199. J. Yoo, C. Lee, S. Park, J. Ko. Alkylation of catechol with t-butyl alcohol over acidic zeolites // *Appl. Catal. A: General.* – 1999. – Vol. 187. – P. 225-232.
200. Sankarasibbier Narayanan, Srinivasan Palaniappap, Murthy Katravulapalli Veera Venakata. A process for preparing alkylated dihydroxybenzene // *Patent WO 02/079130*. 03.03.2001.

201. Yuan Yu-Bin, Nie Jin, Zhang Zheng-Bo, Zhou San-Yi. Alkylation of Hydroquinone with tert-Butyl Alcohol over Bis[(perfluoroalkyl)sulfonyl]imides Supported on MCM-41 // *Chin. J. Chem.* 2006. 24. P. 1692-1699.
202. Yanqiu Jiang, Kaifeng Lin, Yining Zhang, Jie Liua, Guanghua Li, Jianmin Sun, Xianzhu Xu. Fe-MCM-41 nanoparticles as versatile catalysts for phenol hydroxylation and for Friedel-Crafts alkylation // *Appl. Catal. A: General.* – 2012. – 445-446. – P. 172-179.
203. Bing Xue, Jie Xu, Ping Liu, Liechao Lv, Chongfu Xu, Yongxin Li, Kai Zhang. Acid–base properties of TiO₂-modified MCM-41 mesoporous silica and its catalytic performance for ortho-selective ethylation of phenol with diethyl carbonate // *J. Mol. Catal. A: Chem.* – 2012. – 357. – P. 50-58.
204. Tingshun Jiang, Liwen Qi, Meiru Ji, Haihui Ding, Yanhui Li, Zhangfeng Tao, Qian Zhao. Characterization of Y/MCM-41 composite molecular sieve with high stability from Kaolin and its catalytic property // *Applied Clay Science.* – 2012. – 62-63. – P. 32-40.
205. Ling Xu, Zongrui Liu, Zhifang Li, Jinglin Liu, Yuanyuan Ma, Jingqi Guan, Qiubin Kan. Non-crystalline mesoporous aluminosilicates catalysts: Synthesis, characterization and catalytic applications // *Journal of Non-Crystalline Solids* – 2011. – 357. – P. 1335-1341.
206. Qian Zhao, Qian Wang, Duolin Wu, Xiaoqi Fu, Tingshun Jiang, and Hengbo Yin. Alkylation of phenol with tert-butyl alcohol over zirconium incorporated mesoporous molecular sieves with enhanced acidity // *Journal of Industrial and Engineering Chemistry.* – 2012. – Vol. 18, No. 4. – P. 1326-1331.
207. T. Eiji, O. Kazuro. Alkylation of phenol // Patent JP 62246532. 1987.
208. Ч. К. Расулов, А. Г. Азизов, Р. К. Азимова, Э. М. Абдуллаев, С. И. Абасов. Взаимодействие фенола с циклодимерами изопрена в присутствии цеолита-Y, пропитанного ортофосфорной кислотой // *Нефтехимия.* – 2012. – Т. 52, № 5. – С. 390-394.
209. Ч. К. Расулов, А. Г. Азизов, Р. К. Азимова, С. И. Абасов, С.З. Алиева. Каталитическое арилирование и алкилирование фенола компонентами фракции 130-170 °С продуктов пиролиза // *Нефтехимия.* – 2009. – Т. 49, № 5. – С. 397-400.

210. Rafael Luque, Juan Manuel Campelo, Tomas David Conesa, Diego Luna, Jose Maria Marinas, Antonio Angel Romero, Jose Maria Marinas and Antonio Angel Romero. Catechol O-methylation with dimethyl carbonate over different acid–base catalysts // *New J. Chem.* – 2006. – 30. – P. 1228-1234.
211. Sayoko Nagashima, Satoshi Kamiguchi, Satoshi Ohguchi, Teiji Chihara. Gas-Phase Alkylation of Pyridine and Phenol with Alcohols Over Halide Clusters of Group 5–7 Transition Metals as Solid Acid Catalysts // *J. Clust. Sci.* – 2011. – 22. – P. 647-660.
212. Guillaume Losfeld, Vincent Escande, Paul Vidal de La Blache, Laurent L’Huillier, Claude Grison. Design and performance of supported Lewis acid catalysts derived from metal contaminated biomass for Friedel–Crafts alkylation and acylation // *Catalysis Today.* – 2012. – 189. – P. 111-116.
213. Захарова Е.И., Шуаипов К. А.-В., Чудинова В.В., Алексеев С.М., Евстигнеева Р.П. Синтез и антиоксидительная активность структурных аналогов витамина Е // *Биоорганическая химия.* – 1989. – Т. 15, № 9. – С. 1268-1273.
214. К.И. Матвеев, Е.Г. Жижина, В.Ф. Одяков. Новые методы синтеза витаминов К и Е // *Хим. пром.* – 1996. – № 3. – С. 29-35.
215. В.Н. Одинокоев, А.Ю. Спивак, Г.А. Емельянов, Б.И. Кутепов, Л.М. Халилов. Синтез аналогов α -токоферола с ненасыщенной боковой цепью и их превращение в соответствующие хромы с ω -функционализированной боковой цепью // *Изв. АН. Серия хим.* – 2001. – № 11. – С. 2127-2130.
216. В.Н. Одинокоев, А.Ю. Спивак, Г.А. Емельянов, Б.И. Кутепов. Синтез хроменов с изопреноидной боковой цепью и их селективный озонлиз // *Изв. АН. Серия хим.* 2002. № 3. – С. 489-492.
217. K.P. Volcho and N.F. Salakhutdinov. Transformations of Terpenoids on Acidic Clays // *Mini-Reviews in Organic Chemistry.* 2008. 5. P. 345-354.
218. Gopalpur Nagendrappa. Organic synthesis using clay and clay-supported catalysts // *Applied Clay Science.* – 2011. – 53. – P. 106-138.
219. Vasundhara Singh, Anupam Khurana, Irvinder Kaur, Varinder Sapehiya, Goverdhan L. Kad, Jasvinder Singh. Microwave assisted facile synthesis of Elvirol, Curcuphenol and Sesquichamaenol using Montmorillonite K-10 clay in dry media // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2002. – P. 1766-1768.

220. Е. В. Кузаков, Э. Н. Шмидт. Взаимодействие (13S)-6-оксолабд-7,14-диен-13-ола с фенолами на глине асканит-бентонит // Химия природ. соединений. – 1998. – С. 653-662.
221. K.P. Volcho and N.F. Salakhutdinov. Transformations of Terpenoids on Acidic Clays // Mini-Reviews in Organic Chemistry. – 2008. – 5. – P. 345-354.
222. Salakhutdinov N.F., Volcho K.P., Il'ina I.V., Korchagina D.V., Tatarova L.E., Barkhash V.A. New reactions of isoprenoid olefins with aldehydes promoted by $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ catalysts // Tetrahedron. – 1998. – Vol. 54. – P. 15619-15642.
223. И.В. Ильина, Д.В. Корчагина, Н.Ф. Салахутдинов, В.А.Бархаш. Взаимодействие терпеноидов пинанового ряда с альдегидами на глине асканит-бентонит // ЖОрХ. – 1999. – Т. 35, вып. 3. – С. 491-492.
224. В.В. Фоменко, Д.В. Корчагина, Н.Ф. Салахутдинов, И.Ю. Багрянская, Ю.В. Гатилов, К.Т. Ионе, В.А. Бархаш. Алкилирование фенола и некоторых его производных камфеном на широкопористом β -цеолите // ЖОрХ. – 2000. – Т. 36, вып. 4. – С. 564-576.
225. В.В. Фоменко, Д.В. Корчагина, Н.Ф. Салахутдинов, К.Т. Ионе, В.А. Бархаш. Алкилирование дигидроксibenзолов камфеном на широкопористом β -цеолите // ЖОрХ. – 2000. – Т. 36, вып. 12. – С. 1819-1823.
226. В.В. Фоменко, Д.В. Корчагина, Н.Ф. Салахутдинов, В.А. Бархаш. Алкилирование о-крезола кариофилленом на кислых алюмосиликатных катализаторах // ЖОрХ. – 2001. – Т. 37, вып. 6. – С. 931-932.
227. V.V. Fomenko, D.V. Korchagina, N.F. Salakhutdinov, V.A. Barkhash. Alkylation of phenols by caryophyllene on acid aluminosilicate catalysts // Helv. Chim. Acta. – 2001. – V. 84. – P. 3477-3487.
228. V.V. Fomenko, D.V. Korchagina, N.F. Salakhutdinov, V.A. Barkhash. Synthesis of optically active tricyclic ethers by reactions of (-)- β -pinene with phenols in organized media // Helv. Chim. Acta. – 2002. – V. 85. – P. 2358-2363.
229. В.В. Фоменко, Т.Ф. Титова, Д.В. Корчагина, Н.Ф. Салахутдинов, К.Т. Ионе, В.А. Бархаш. Алкилирование бензола камфеном на цеолите // ЖОрХ. – 1995. – Т. 31, вып. 2. – С. 300-301.
230. Т.Ф. Титова, В.В. Фоменко, Д.В. Корчагина, Н.Ф. Салахутдинов, К.Т. Ионе, В.А. Бархаш. Алкилирование бензола и некоторых его производных

- камфеном на широкопористом цеолите // ЖОрХ. – 1997. – Т. 33, вып. 5. – С. 731-741.
231. В.В. Фоменко, Д.В. Корчагина, О.И. Яровая, Ю.В. Гатилов, Н.Ф. Салахутдинов, К.Т. Ионе, В.А. Бархаш. Взаимодействие спиртов с камфеном на цеолите β // ЖОрХ. – 1999. – Т. 35, вып. 7. – С. 1031-1041.
 232. Т.Ф. Титова, В.В. Фоменко, Д.В. Корчагина, Н.Ф. Салахутдинов, К.Т. Ионе, В.А. Бархаш. Алкилирование бензола и некоторых его производных камфеном на широкопористом цеолите // ЖОрХ. – 1997. – Т. 33, вып. 5. – С. 731-741.
 233. Кожевников И.В. Успехи катализа гетерополикислотами // Успехи химии. – 1987. – Т. 56, № 9. – С. 1417-1443. [Kozhevnikov I.V. Advances in Catalysis by Heteropolyacids // Russ. Chem. Rev. – 1987. – Vol. 56, No. 9. – P. 811-825].
 234. Кожевников И.В. Тонкий органический синтез с использованием гетерополисоединений // Успехи химии. – 1993. – Т. 62, № 5. – С. 510-528 [Kozhevnikov I.V. Fine chemical synthesis with the use of heteropoly compounds // Russ. Chem. Rev. – 1993. – Vol. 62, No. 5. – P. 473-491].
 235. Pope M.T., Müller A. Polyoxometalates: from Platonic Solids to Anti-Retroviral Activity. – Eds. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, the Netherlands, 1994. – 411 p.
 236. И.М. Осадченко, А.П. Томилов. Алкилирование п-крезола изогексиловым спиртом // ЖПХ. – 2001. – Т. 74, № 2. – С. 342-343.
 237. Yadav G.D., Doshi N.S. Alkylation of phenol with methyl-tert-butyl ether and tert-butanol over solid acids: efficacies of clay-based catalysts // Appl. Catal. – 2002. – Vol. 236. – P. 129.
 238. Devassy B. M., Shanbhag G.V., Lefebvre F. et al. Zirconia-supported phosphotungstic acid as catalyst for alkylation of phenol with benzyl alcohol // J. Mol. Catal. A: Chem. – 2005. – Vol. 230, Issues 1–2. – P. 113-119.
 239. Devassy B.M., Shanbhag G.V., Lefebvre F., Halligudi S.B. Alkylation of p-cresol with tert-butanol catalyzed by heteropoly acid supported on zirconia catalyst // J. Mol. Catal. A: Chem. – 2004. – Vol. 210, Issues 1–2. – P. 125-130.
 240. Selvin R., Hsu H.L., Roselin L.S. A Novel Method for the Preparation of Core-Shell Silica - 12-Tungstophosphoric acid Nanoparticles for t-Butylation of phenol //

- 2011 2nd International Conference on Environmental Science and Development IPCBEE. Singapore. – 2011. – Vol. 4. – P. 251.
241. Kamalakar G., Komura K., Sugi Y. The di-t-butylation of p-cresol with t-butanol in supercritical CO₂ over tungstophosphoric acid supported on ordered mesoporous silica // *Catal. Lett.* – 2006. – Vol. 108, Issues 1–2. – P. 31-35.
 242. Бхатт Н., Пател А. Алкилирование фенола изопропиловым и втор-бутиловым спиртами в неводной среде с использованием в качестве катализатора 12-кремневольфрамовой кислоты на носителе // *Кинетика и катализ.* – 2009. – Т. 50, № 3. – С. 422-427.
 243. Bhatt N., Patel A. Liquid phase tert-butilation of cresols catalyzed by 12-tungstophosphoric acid and 12-tungstosilicic acid supported onto neutral alumina // *Catal. Lett.* – 2007. – Vol. 113. – P. 99.
 244. Bhatt N., Patel A. Supported 12-tungstophosphoric acid: A recoverable solid acid catalyst for liquid phase Friedel-Crafts alkylation of phenol // *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers.* – 2011. – 42. – P. 356-362
 245. Yadav G.D., Pathre G.S. Selectivity Engineering of Cation-Exchange Resins over Inorganic Solid Acids in C-Alkylation of Guaiacol with Cyclohexene // *Ind. Eng. Chem. Res.* – 2007. – Vol. 46. – P. 3119.
 246. Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Спирихин Л.В., Борбулевич О.Я., Чураков А.В., Белоконь А.И. Алкилирование фенола камфеном в присутствии фенолята алюминия // *Химия и комп. моделир. Бутлеровские сообщения.* – 2003. – № 1. – С. 9-13.
 247. Чукичева И.Ю., Спирихин Л.В., Ипатова Е.У., Кучин А.В. Перегруппировка фенилизоборнилового эфира в терпенофенолы // *Химия и комп. моделир. Бутлеровские сообщения.* – 2003. – № 1. – С. 14-15.
 248. Чукичева И.Ю., Спирихин Л.В., Кучин А.В. Молекулярная tandemная перегруппировка при алкилировании фенола камфеном // *ЖОрХ.* – 2008. – Т. 44, № 1. – С. 69-73.
 249. Camphene. 5. Torsion Factors influencing exo/endo Nametkin rearrangement. The structure of (-)-camphene-8-carboxylic acid // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1978. – V. 100, No. 1. – P. 260-264.

250. Rollin P. Haseltine, Ted S. Sorensen. A comparison of the stereospecificity of carbocation to rearrangement carbocation reactions under observable ion and steady-state intermediate conditions // Canadian J. Chem. – 1975. – V. 53, No. 7. – P. 1067-1083.
251. П. де Майо. Терпеноиды. – М.: Изд-во иностр. лит., 1963. – 494 с.
252. Georg A. Olah, Anthony M. White, John R. De Member, Auguste Commeyras, Christine Y. Lui. Stable carbonium ions. The structure of the norbornyl cation // J. Amer. Chem. Soc. – 1970. – V. 92, No. 15. – P. 4627-4640.
253. G. Dann Sargent. Bridged, non-classical carbonium ions // Quart Rev. – 1966. – V. 20. – P. 301.
254. Raymond M. Carman, Ian M. Shaw. Halogenated terpenoids. 18. Exo-3-chlorocamphne (camphene hydrochloride) // Aust. J. Chm. – 1980. – V. 33. – P. 1631-33.
255. William B. Smith. A DFT study of Camphene Hydrochloride Rearrangement // J. Org. Chem. – 1999. – V. 64. – P. 60-64.
256. Antonio G. Martnez, Enrique Teso vilar, Amelia G. Fraile, Antonio H. Fernandes. About the timing of Wagner-Meerwein and Nametkin rearrangements, 6,2-hydride shift, pryon elimination and cation trapping in 2-norbornyl carbocations // Tetrahedron. – 1998. – V. 54. – P. 4607-4614.
257. Carl W. David, Bruce W. Everling, Robert J. Killan, J.B. Stothers, Wyman R. Vaughan. Camphene racemization. 3. The endo-methyl migration problem // J. Amer. Chem. Soc. – 1973. – V. 95, No. 4. – P. 1265-69.
258. Clair J. Collins, M.H. Lietzke. An analysis of the acid-catalyzed racemization of (-)-camphene-¹³C. Is endo-methyl migration necessary // J. Amer. Chem. Soc. – 1973. – V. 95, No. 20. – P. 6842-43.
259. Wyman R. Vaughan, David M. Teegarden. Camphene. 4. Interconversion of three homocamphenes // J. Amer. Chem. Soc. – 1974. – V. 96, No. 15. – P. 4902-09.
260. Чукичева И. Ю., Кучин А. В. Природные и синтетические терпенофенолы // Рос. хим. журн. – 2004. – Т. 48, № 3. – С. 21-37.
261. И.И. Бардышев, А.И. Седельников, Т.С. Тихонова. Превращение α -пинена под действием водных растворов серной кислоты // Изв. АН Серия хим. – 1975. – Т. 1. – С. 66-70.

262. Ryonosuke Muneyuki, Yokho Yoshimura, Kazuo Tori, Yoshiro Terui, J.N. Shoolery. Acid-catalyzed rearrangement of the pinyl system // *J. Org. Chem.* – 1988. – V. 53. – P. 358-360.
263. А.Б. Радбиль, Т.А. Журинова, Е.Б. Старостина. Полимеризация альфа-пинена в присутствии катализаторов Фриделя-Крафтса // *Химия растит. сырья.* – 2004. – № 4. – С. 39–48.
264. Asuka Fujii, Eiji Fujimaki, Takayuki Ebata, Naohiko Mikami. A New Type of Intramolecular Hydrogen Bonding: Hydroxyl-Methyl Interactions in the *o*-Cresol Cation // *J. Amer. Soc.* – 1982. – 120. – P. 13256-13257.
265. I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero. Intramolecular Hydrogen Bonds in ortho-Substituted Hydroxybenzenes and in 8-Substituted 1-Hydroxynaphthalenes: Can a Methyl Group Be an Acceptor of Hydrogen Bonds? // *J. Phys. Chem. A.* – 2001. – 105. – P. 10462-10467.
266. Плотников М.Б., Смольякова В.И., Иванов И.С., Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Краснов Е.А. Гемореологические эффекты производного орто-изоборнилфенола в условиях ишемии головного мозга у крыс // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 2010. – Т. 149, 6. – С. 660-662.
267. Плотников М.Б., Смольякова В.И., Иванов И.С., Буравлев Е.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Краснов Е.А. Синтез и биологическая активность производных орто-изоборнилфенола // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2010. – Т. 44, № 10. – С. 9-12. [Plotnikov M.B., Smolyakova V.I., Ivanov I.S., Buravlev E.V., Chukicheva I.Yu., Kutchin A.V., Krasnov E.A. Synthesis and biological activity of *o*-isobornylphenol derivatives // *Pharm. Chem. J.* – 2011. – Vol. 44, No. 10. – P. 530-533].
268. Плотников М.Б., Иванов И.С., Смольякова В.И., Чернышева Г.А., Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Краснов Е.А. Антиоксидантная активность производного орто-изоборнилфенола при ишемии головного мозга у крыс // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* – 2010. – № 5. – С. 23-25.
269. Плотников М.Б., Краснов Е.А., Смольякова В.И., Иванов И.С., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Буравлёв Е.В. Средства, обладающие антирадикальной,

гемореологической, антитромбоцитарной и антитромбогенной активностью // Патент РФ № 2347561. опубл. 27.02.2009 Бюл. №6.

270. Плотников М.Б., Краснов Е.А., Смольякова В.И., Иванов И.С., Кучин А.В., Чукичева И.Ю. Средство, увеличивающее мозговой кровоток // Патент РФ № 2351321. Бюл. № 10.
271. Плотников М.Б., Краснов Е.А., Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Иванов И.С., Кучин А.В., Чукичева И.Ю. Нейропротекторное средство // Патент РФ № 2406488, 20.12.2010.
272. Жданкина А.А., Логвинов С.В., Плотников М.Б., Смольякова В.И., Иванов И.С., Кучин А.В., Чукичева И.Ю. Средство, обладающее ретинопротекторной активностью // Патент РФ № 2406487, 20.12.2010.
273. Жданкина А.А., Плотников М.Б., Варакута Е.Ю., Иванова И.С., Кон Г.А., Кучина А.В., Чукичевой И.В., Логвинова С.В. Эффективность применения антиоксидантов группы пространственно затрудненных фенолов при фотодегенерации сетчатки // Бюл. сиб. мед. – 2010. – 5. – С. 32-38.
274. М.Б. Плотников, Г. А. Чернышева, В.И. Смольякова, И. С. Иванов, А.В. Кучин, И.Ю. Чукичева, Е.А. Краснов. Нейропротекторные эффекты диборнола и механизмы действия при ишемии головного мозга // Вестник Российской АМН. – 2009. – № 11. – С. 12-17.
275. Жданкина А.А., Плотников М.Б., Смольякова В.И., Иванов И. С., Колосова Н.Г., Фурсова А.Ж., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Логвинов С.В. Морфологические аспекты применения полусинтетического антиоксиданта диборнола при инволюционной центральной хориоретинальной дегенерации у крыс линии ОХУС // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 3. – С. 27-30.
276. Logvinov S.V., Plotnikov M.B., Zdankina A.A., Smolyakova V.I., Ivanov I.S., Chukicheva I.Yu., Kutchin A.V., Varakina E.V. Morfological changes in retinal neurons in Streptozotocin-Induced Mellitus and Their correction with an isobornylphenol derivative // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2010. – Vol 40, № 7. – P. 779-782.

277. И.Ю. Чукичева, И.В. Федорова, О.А. Шумова, А.В. Кучин. Алкилирование *p*-крезола камфеном под действием алюминийсодержащих катализаторов // Химия растит. сырья. – 2010. – № 4. – С. 63-66.
278. Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Кучин А.В. Исследование алкилирования *p*-крезола камфеном в присутствии кислотных катализаторов // Химия растит. сырья. – 2009. – № 3. – С. 63-68.
279. Petkevich T.S., Berezovik G.K., Sen'ko T.L., Egiazarov Yu.G. Dehydration of isopropyl alcohol on fibrous sulfo-cationite // Vesti Nats. Akad. Navuk Bel. Ser. Khim. Navuk. – 1999. – No. 1. – P. 56-61.
280. Ю.Г. Егiazаров, Л.Л. Потапова, В.З. Радкевич, В.С. Солдатов, А.А. Шункевич, Б.Х. Черчес. Новые каталитические системы на основе волокнистых ионитов // Химия в интересах устойчивого развития. – 2001. – 9. – С. 417-431.
281. Egiazarov Yu.G., L.S. Kravchuk, V.Z. Radkevich, A.A. Ivko, S.E. Bogushevich. Influence of Exchangeable cation on dehydration and thermal stability of FIBAN K-1 fibrous sulfonic cation exchanger // Russ. J. Appl. Chem. – 2002. – Vol. 75, No. 1. – С. 34-38.
282. Чукичева И.Ю., Спирихин Л.В., Ипатова Е.У., Кучин А.В. Алкилирование гидрохинона камфеном // Химия и комп. моделир. Бутлеровские сообщения. – 2003. – № 1. – С. 16-19.
283. Chukicheva I.Yu., I.V. Timusheva, L.V. Spirikhin, A.V. Kutchin. Alkylation of pyrocatechol and resorcinol by camphene // Chem. of Natural Compounds. – 2007. – Vol. 43, No. 3. – P. 245-249.
284. Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Матвеев Ю.С., Кучин А.В. Каталитическое алкилирование пирокатехина камфеном // ЖОХ. – 2012. – Т. 82, № 6. – С. 1130-1134.
285. И.Ю. Чукичева, И.В. Федорова, Е.В. Буравлёв, К.Ю. Супоницкий, А.В. Кучин. Алкилирование резорцина камфеном в присутствии фенолята и изопропилата алюминия // ЖОХ. – 2012. – Т. 82, № 8. – С. 1354-1361.
286. Чукичева И.Ю., Шумова О.А., Супоницкий К.Ю., Кучин А.В. Особенности алкилирования 1-нафтола камфеном катализируемого фенолятом и изопропилатом алюминия // Изв. АН. Серия хим. – 2011. – № 3. – С. 496-500.

287. Чукичева И.Ю., Шумова О.А., Кучин А.В. Алкилирование 2-нафтола терпенами с использованием алюминийсодержащих соединений. Часть 2. Алкилирование 2-нафтола β -пиненом // Бутлеровские сообщения. – 2011. – Т. 26, № 12. – С. 1-5.
288. Е.Т. Нестерова, А.И. Седельников, Л.Б. Куприна, Н.Н. Боровкова. Синтез терпенофенольных смол из α -пинена // Гидролизная и лесохимическая Промышленность. – 1988. – № 3. – С. 13–14.
289. I.Yu. Chukicheva, O.A. Shumova, A.V. Kuchin. Alkylation of phenol by β -pinene in the presence of aluminum phenolate // Chemistry of Natural Compounds. – 2012. – Vol. 48, No. 1. – P. 43-46.
290. Кучин А. В., Шумова О. А., Чукичева И. Ю. Алкилирование фенола α - и β -пиненами с участием фенолята алюминия // Изв. АН. Серия хим. – 2013. – № 2. – С. 451-455.
291. Houry S, Mechoulam R, Fowler PJ, Macko E, Loev B. Benzoxocin and benzoxonin derivatives. Novel groups of terpenophenols with central nervous system activity // J. Med. Chem. – 1974. – Vol. 17, No. 3. – P. 287-293.
292. Pier G. Baraldi, Stefano Manfredini, Daniele Simoni, Mojgan Aghazadeh Tabrizi, Jan Balzarini, Erik De Clercq. Geiparvarin Analogs. 3. Synthesis and cytostatic activity of 3(2H)-furanone and 4,5-dihydro-3(2H)-furanone congeners of geiparvarin, containing a geraniol-like fragment in the side chain // J. Med. Chem. – 1992. – Vol. 35, No. 10. – P. 1877-1882.
293. Claude Spino, Jitendra Lal, Subramaniam Sotheeswaran, William Aalbersberg. Three prenylated phenolic benzophenones from *Garcinia myrtifolia* Original Research Article // Phytochemistry. – 1995. – Vol. 38, No. 1. – P. 233-236.
294. Andrea J. Schvartzapel, Li Zhong, Roberto Docampo, Juan B. Rodriguez, and Eduardo G. Gros. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of New Growth Inhibitors of *Trypanosoma cruzi* (Epimastigotes) // J. Med. Chem. – 1992. – Vol. 40, No. 15. – P. 2314-2322.
295. Florian Kaiser, Hans-Günther Schmalz. Synthetic analogues of the antibiotic pestalone // Tetrahedron. – 2003. – Vol. 59, No. 37. – P. 7345-7355.

296. Lu D, Guo J, Duclos RI Jr, Bowman AL, Makriyannis A. Bornyl- and Isobornyl- Δ^8 -Tetrahydrocannabinols: A Novel Class Of Cannabinergic Ligands // J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 51, No. 20. – P. 6393-6399.
297. Шумова О. А., Чукичева И. Ю., Матвеев Ю. С., Кучин А. В. Алкилирование фенолов терпенами с использованием алюминийсодержащих соединений. Часть 3. Алкилирование гидрохинона β -пиненом с использованием гомогенных катализаторов // Бутлеровские сообщения. – 2012. – Т. 32, № 13. – С. 32-36.
298. А.В. Кучин, И.Ю. Чукичева, И.В. Федорова, О.А. Шумова. Алкилирование фенолята алюминия ненасыщенными монотерпенами // Докл. АН. – 2011. – Т. 437, № 6. – С. 776–777.
299. Чукичева И.Ю., Спирихин Л.В., Кучин А.В. Молекулярная тандемная перегруппировка при алкилировании фенола камфеном // ЖОрХ. – 2008. – Т. 44, № 1. – С. 69-73.
300. Чукичева И.Ю., Шумова О.А., Кучин А.В. Перегруппировка фенилборнилового эфира // ЖОрХ. – 2013. – Т. 49, №. 7. – С. 1101-1102.
301. Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Королева А.А., Кучин А.В. Алкилирование фенола ментолом с использованием алкоксидов алюминия // Химия природ. соединений. – 2008. – № 4. – С. 363-366.
302. И.Ю. Чукичева, И.В. Федорова, А.В. Кучин. Новая реакция феноксида алюминия с терпеновыми спиртами // Докл. АН. – 2010. – Т. 434, № 6. – С. 768-770.
303. И.Ю. Чукичева, И.В. Федорова, В.А. Ягольницкая, А.В. Кучин. Некоторые закономерности алкилирования фенола борнеолом и изоборнеолом при действии алкоксидов алюминия // Химия природ. соединений. – 2011. – № 1. – С. 48-50.
304. И.Ю. Чукичева, А.А. Королева, И.В. Федорова, А.В. Кучин. Алкилирование фенола неролом в присутствии органоалюминиевых соединений // Химия природ. соединений. – 2012. – № 4. – С. 485-489.
305. А.А. Королева, И.Ю. Чукичева, И.В. Федорова, А.В. Кучин. Алкилирование фенола миртенолом // Химия природ. соединений. – 2011. – № 4. – С. 494-501.

306. Дж. Дж. Ли. Именные реакции. Механизмы органических реакций. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – 456 с.
307. Дж. Марч. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. Т. 2. Пер. С англ. – М.: Мир, 1987. – 504 с.
308. Sekhar S. Surapaneni, Michael P. Clay, Larry A. Spangle, Jonathan W. Paschal, Terry D. Lindstrom. In vitro biotransformation and identification of human cytochrome P450 isozyme-dependent metabolism of tazofelone // *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. – 1997. – Vol. 25, No. 12. – P. 1383-1388.
309. Susan M. Reutzel-Edens, Victoria A. Russell and Lian Yu. Molecular basis for the stability relationships between homochiral and racemic crystals of tazofelone: a spectroscopic, crystallographic, and thermodynamic investigation // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 2000. – 2. – P. 913–924.
310. I.W. Wainer (ed.). *Drug Stereochemistry: Analytical methods and pharmacology*. – 2nd edition. Marcel Dekker: New York, 1993.
311. Lu D., Guo J., Duclos Jr. R.I., Bowman A.L., Makriyannis A. Bornyl- and isobornyl- Δ^8 -tetrahydrocannabinols: a novel class of cannabinergic ligands // *J. Med. Chem.* – 2008. – 51(20). – P. 6393-6399.
312. Zhang H., Oppel I.M., Spitteller M., Guenter K., Boehmler G., Zuehlke S. Enantiomers of a nonylphenol isomer: absolute configurations and estrogenic potencies // *Chirality*. – 2009. – 21(2). – P. 271-275.
313. Javier I. Ottaviani, Tony Y. Momma, Christian Heiss, Catherine Kwik-Urbe, Hagen Schroeter c, Carl L. Keen. The stereochemical configuration of flavanols influences the level and metabolism of flavanols in humans and their biological activity in vivo // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2011. – 50. – P. 237-244.
314. Albrecht Berkessel, Matthias R. Vennemann, Johann Lex. Synthesis and configurational assignment of chiral salicylic aldehydes: Novel building blocks for asymmetric catalysis // *Eur. J. Org. Chem.* – 2002. – P. 2800-2807.
315. Hiroaki Saito, Taketo Uchiyama, Mitsuko Makino, Takao Katase, Yasuo Fujimoto, Daisuke Hashizume. Optical resolution and absolute configuration of branched 4-nonylphenol isomers and their estrogenic activities // *Journal of Health Science*. – 2007. – Vol. 53, No. 2. – P. 177-184.

316. Evgeny V. Buravlev, Irina Y. Chukicheva, Kyrill Y. Suponitsky, Yurii B. Vikharev, Victoria V. Grishko and Aleksandr V. Kutchin. Synthesis and Biological Evaluation of Enantioenriched Phenols Having an Isobornyl Substituent // *Lett. Org. Chem.* – 2011. – 8. – P. 301-308.
317. Буравлев Е.В., Чукичева И.Ю., Шевченко О.Г., Супоницкий К.Ю., Кучин А.В. Разделение рацемического орто-изоборнилфенола на энантиомеры и оценка их антиоксидантной активности // *Биоорг. химия.* – 2011. – Т. 37, № 5. – С. 685-689.
318. eland J. Kitchen, Harry E. Albert, George E. P. Smith. Alkyl Phenols as Nondiscoloring Antioxidants for Synthetic Rubber // *Ind. Eng. Ch.* – 1950. – Vol. 42, Issue 4. – P. 675-685.
319. Leland Kitchen. Stabilization of rubber and rubbery polymers and the stabilized products // *Patent US 2537636.* 1951.
320. Н.А. Захарова, К.Е. Круглякова, Г.Н. Богданов, Л.А. Хейфиц, Н.М. Эмануэль. Сравнительное изучение антиокислительной активности алкилзамещенных фенолов и терпенофенолов // *ЖОХ.* – 1966. – Т. 37, вып. 4. – С. 801-805.
321. Ю.И. Темчин, Е.Ф. Бурмистров, А.И. Дядченко, А.И. Медведев, Ф.М. Егидис. Роль совместимости антиоксиданта с полимером в ингибировании термоокисления // *Высокомолекулярные соединения.* – 1972. – Т. (А) XIV, № 8. – С. 1689-1693.
322. Денисова Т.Т., Полетаева И.А., Бузина Н.А., Кормер В.А., Бабицкий Б.Д. активирующее влияние стабильных феноксильных и пиперидино-феноксильных радикалов на полимеризацию циклопентена и циклооктена с раскрытием кольца // *Высокомолекулярные соединения.* – 1980. – Т. (Б) XXII, № 4. – С. 243-246.
323. Казаринова Н.Ф., Новицкая Л.П. Определение стабилизаторов и некоторых продуктов их превращения методом хроматографии // *Пластические массы.* – 1975. – № 3. – С. 76-77.
324. R.L. Prior, X. Wu, K. Schaich. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements // *J. Agric. Food Chem.* – 2005. – 53(10). – С. 4290-4302.

325. Чукичева И.Ю., Буравлев Е.В., Федорова И.В., Борисенков М.Ф., Кучин А.В. Антиоксидантные свойства терпенофенолов и их аминотетильных производных // Изв. АН. Серия хим. – 2010. – № 12. – С. 2220-2224.
326. Л.И. Мазалецкая, Н.И. Шелудченко, Л.Н. Шишкина, А.В. Кучин, И.В. Федорова, И.Ю. Чукичева. Кинетические характеристики реакции изоборнилфенолов с пероксирадикалами // Нефтехимия. – 2011. – Т. 51, № 5. – С. 354-359.
327. Л.И. Мазалецкая, Н.И. Шелудченко, Л.Н. Шишкина, А.В. Кучин, И.В. Федорова, И.Ю. Чукичева. Ингибирующая активность изокамфилзамещенных фенолов и их смесей с 2,6-ди-*трет*-бутилфенолом в реакции инициированного окисления этилбензола // Журн. физ. химии. – 2012. – Т. 86, № 6. – С. 1035-1040.
328. Е.Б. Бурлакова. Биоантиоксиданты // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). – 2007. – Т. LI, № 1. – С. 3-12.
329. Е.Б. Бурлакова. Гибридные антиоксиданты // VII Международная конференция «Биоантиоксидант». – 2006 г. Тез. докладов. – С. 3-15.
330. Н.С. Домнина, Р.С. Хрусталева, Д.В. Арефьев, Е.А. Комарова, Сергеева О.Ю., Цырлин В.А. Водорастворимый полимерный антиоксидант, плазмозаменитель с антиокислительной и антирадикальной активностью (варианты) и способ поддержания уровня артериального давления и процессов антиоксидантной защиты в организме при острой кровопотере // Патент РФ № 2273483. 10.04.2006. Бюл. № 10.
331. О.Ю. Сергеева, Д.В. Арефьев, Н.С. Домнина, Е.А. Комарова. Гибридные-макромолекулярные антиоксиданты на основе гидрофильных полимеров и пространственно-затрудненных фенолов // Журн. прикл. химии. – 2005. – Т. 78, № 6. – С. 962.
332. Д.В. Арефьев, И.С. Белостоцкая, В.Б. Вольева, Н.С. Домнина, Н.Л. Комиссарова, О.Ю. Сергеева, Р.С. Хрусталева. Гибридные макромолекулярные антиоксиданты на основе гидрофильных полимеров и пространственно-затрудненных фенолов // Изв. АН. Серия хим. – 2007. – №. 4. – С. 751-760.

333. Е.В. Буравлёв, И.Ю. Чукичева, И.А. Дворникова, А.В. Чураков, А.В. Кучин. Синтез новых производных на основе 2,6-диизоборнил-4-метилфенола // ЖОрХ. – 2012. – Т. 48, вып. 7. – С. 943-947.
334. И.Ю. Чукичева, Е.В. Буравлёв, Л.В. Спирихин, А.В. Чураков, А.В. Кучин. Синтез новых производных *орто*-изоборнилфенола // Изв. АН. Серия хим. – 2006. – №10. – С. 1754-1757.
335. Е.В. Буравлёв, И.Ю. Чукичева, К.Ю. Супоницкий, А.В. Кучин. Новые третичные аминометилфенолы с изоборнильным заместителем // ЖОХ. – 2008. – № 7. – С. 1411-1417.
336. Е.В. Буравлёв, И.Ю. Чукичева, А.В. Кучин. Синтез изоборнилфенолов, содержащих гетероциклические и бензильные фрагменты // Химия природ. соединений. – 2008. – № 4. – С. 367-368.
337. Е.В. Буравлёв, И.Ю. Чукичева, Д.В. Белых, А.В. Кучин. Синтез конъюгатов изоборнилфенолов с природными хлоринами // Химия природ. соединений. – 2008. – № 5. – С. 484-487.
338. Е.В. Буравлёв, И.Ю. Чукичева, Д.В. Белых, А.В. Кучин. Простой синтез терпенофенол-хлоринового конъюгата с амидной связью // Химия природ. соединений. – 2007. – № 6. – С. 561-563.
339. Buravlev E.V., Chukicheva I.Yu., Belykh D.V., Kutchin A.V. Synthesis of the conjugate of ortho-isobornylphenol with pheophorbide (a) // Mendeleev Comm. – 2006. – № 6. – P. 316-317.
340. И.В. Логинова, И.Ю. Чукичева, А.В. Кучин. Окисление замещенных фенолов диоксидом хлора // ЖОрХ. – 2011. – Т. 47, № 10. – С. 1475-1477.
341. Логинова И.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Способ получения 2,6-диизоборнил-4-гидрокси-4-метил-2,5-циклогексадиен-1-она // Патент RU 2458901. Оpubл. 20.08.2012. Бюл. № 23.
342. Логинова И.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Способ получения 2,6-диизоборнилбензохинона // Патент RU 2457196. Оpubл. 27.07.2012. Бюл. № 21.
343. И.Ю. Чукичева, И.В. Федорова, Е.В. Буравлев, А.Е. Лумпов, Ю.Б. Вихарев, Л.В. Аникина, В.В. Гришко, А.В. Кучин. Противовоспалительная активность полусинтетических изоборнилфенолов // Химия природ. соединений. – 2010. – № 3. – С. 402-403.

344. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
345. Насыров Х.М. Антиоксидантные свойства противовоспалительных средств // Фармакология и токсикология. – 1987. – Т. 50, № 6. – С. 113-116.
346. Shertzer H.G., Bannenberg G.L., Rundgren M., Moldéus P. Relationship of membrane fluidity, chemoprotection, and the intrinsic toxicity of butylated hydroxytoluene // *Biochem. Pharmacol.* – 1991. – 42(8). – P. 1587-1593.
347. Burlakova E.B., Varfolomeev S.D. Bioantioxidants: yesterday, today, tomorrow: In: *Chemical and Biological Kinetics. New Horizons. V. 2. Biological Kinetics.* Eds. Leden. Boston: VSP. – 2005. – P. 1-33.
348. López-Revuelta A., Sánchez-Gallego J.I., Hernández-Hernández A., Sanchez-Yague J., Llanillo M. Membrane cholesterol contents influence the protective effects of quercetin and rutin in erythrocytes damaged by oxidative stress // *Chem. Biol. Interact.* – 2006. – 161. – P. 79-91.
349. Sánchez-Gallego J.I., López-Revuelta A., Hernández-Hernández A., Sardina J.L., López-Ruano G., Sánchez-Yagüe J., Llanillo M. Comparative antioxidant capacities of quercetin and butylated hydroxyanisole in cholesterol-modified erythrocytes damaged by tert-butylhydroperoxide // *Food Chem. Toxicol.* – 2011. – 49(9). – P. 2212-2221.
350. О.Г. Шевченко, С.Н. Плюснина, Л.Н. Шишкина, И.Ю. Чукичева, И.В. Федорова, А.В. Кучин. Мембранопротекторные свойства изоборнилфенолов – нового класса антиоксидантов // *Биологические мембраны.* – 2012. – Т. 29, № 6. – С. 1-12.
351. L.N. Shishkina, O.G. Shevchenko, I.Yu. Chukicheva, A.V. Kutchin. Study of membrane protective properties of isobornylphenols on the erythrocyte induced hemolysis model // In: *New Steps in Physical Chemistry, Chemical Physics and Biochemical Physics* / Eds. Gennady E. Zaikov, Eli M. Pearce, Gerald Kirshenbaum. – NOVA Publishers, New York, 2013. Chapter 28. – P. 265-277.
352. Л.Н. Шишкина, М.В. Козлов, К.М. Маракулина, И.Г. Плащина, С.Н. Плюснина, О.Г. Шевченко, И.В. Федорова, И.Ю. Чукичева, А.В. Кучин. Поверхностно-активные свойства изоборнилфенолов в системах разной степени сложности // *Биофизика.* – 2012. – Т. 57, вып. 6. – С. 1008-1013.

353. В.Н. Голубев, Л.В. Чичева-Филатова, Т.В. Шленская. Пищевые и биологически активные добавки. – М.: Издательский центр «Академия». 2003. – 208 с.
354. Горбунов Б.Н., Гурвич Я.А., Маслова И.П. Химия и технология стабилизаторов полимерных материалов. – М.: Химия, 1981. – 368 с.
355. Гурвич Я.А., Кумок С.Т., Лопатин В.В., Старикова О.Ф. Нефтеперерабатывающая и нефтехимическая промышленность. Обзорная информация. Вып. № 5. Фенольные стабилизаторы. Состояние и перспективы. Изд. ЦНИИТЭ нефтехим. – М.: 1990. – 74 с.
356. Федосеев М.С., Терешатов В.В., Стрельников В.Н., Державинская Л.Ф., Кучин А.В., Ситников П.А., Чукичева И.Ю., Федорова И.В. Исследование 2,6-диизоборнил-4-метилфенола в качестве стабилизатора полимеров на основе олигодиенуретанэпоксидных олигомеров // Сб. статей II Межд. конф. Техническая химия. От теории к практике. – 2010. – Т. 3. – С. 461-465. [M.S. Fedoseyev, V.V. Tereshatov, V.N. Strelnikov, L.F. Derzhavinskaya, A.V. Kuchin, P.A. Sitnikov, I.Yu. Chukicheva and I.V. Fedorova. Investigation of 2,6-diisobornyl-4-methylphenol as Stabilizer of Polymers based on Oligodienurethanepoxy Oligomers. In the book Technical Chemistry: From Theory to Praxis, Edited by Vladimir N. Strelnikov and Viktor A. Valtsifer. Cambridge Scholars Publishing. – 2011. – P. 13-20.]
357. Ewa Kowalska, Wincenty Skupinski, Tomasz Wozniowski, Zbigniew Wielgosz, Marek Borensztejn. Stabilization of Syndiotactic Polystyrene Obtained in Presence of $\text{CpTiCl}_2(\text{OC}_6\text{H}_4\text{Cl})/\text{MAO}$ Catalyst // *Polymers & Polymer Composites*. – 2003. – Vol. 11, № 2. – P. 153-156.
358. Ахметханов Р.М., Габитов И.Т., Колесов С.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Использование терпенофенолов при получении ПВХ-материалов медицинского и пищевого назначения // XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Тезисы докладов в 4 томах. – 2011. – Т. 2. – С. 155.
359. Хайруллина В.Р., Сафарова А.Б., Габитов И.Т., Герчиков А.Я., Ахметханов Р.М., Минниянова Р.Т., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Эффективные ингибиторы процессов свободно-радикального окисления на основе 4-, 6-метилзамещенных производных изоборнилфенола // XIX Менделеевский

- съезд по общей и прикладной химии. Тезисы докладов в 4 томах. – 2011. – Т. 2. – С. 637.
360. Новаков И.А., Новопольцева О.М., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Соловьева Ю.Д. Оценка стабилизирующего действия терпенофенольных соединений в процессе старения полиизопренового каучука СКИ-3 // Изв. Волгоград. гос. ун-та. Сер. химия и технология элементоорганических мономеров и полимер. материалов. – 2010. – Вып. 7, № 2 (62). – С. 133-136.
361. И.А. Новаков, О.М. Новопольцева, Ю.Д. Соловьева, А.В. Кучин, И.Ю. Чукичева Фенольные антиоксиданты: направления и перспективы практического использования // Химическая промышленность сегодня. – 2012. – № 12. – С. 25-33.
362. И.А. Новаков, О.М. Новопольцева, Ю.Д. Соловьева, А.В. Кучин, И.Ю. Чукичева. Оценка стабилизирующего действия терпенофенолов на термоокислительную деструкцию // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. – 2012. – Т. 55, № 12. – С. 90-93.
363. Батура И.И., Чукичева И.Ю., Гоготов А.Ф., Кучин А.В., Левчук А.А., Шаганская В.Г., Пученин Е.В., Баранов О.И. Способ ингибирования термополимеризации при переработке жидких продуктов пиролиза // Патент РФ 2375342. Оpubл. 10.12.2009. Бюл. № 21.
364. Батура И.И., Гоготов А.Ф., Левчук А.А., Шаганская В.Г., Пученин Е.В., Баранов О.И., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Способ ингибирования термополимеризации при переработке жидких продуктов пиролиза путем введения в них 3-изоборнилпирокатехина // Патент РФ 2387631. Оpubл. 27.04.2010. Бюл. № 12.
365. А.Ф. Гоготов, И.И. Батура, И.Ю. Чукичева, А.В. Кучин, А.А. Левчук, До Тьем Тай, О.И. Баранов, Е.В. Пученин. Инновации в ингибировании. Терпенофенолы – новое поколение высокоэффективных ингибиторов полимеризации для процессов переработки жидких продуктов пиролиза // Нефтепереработка и нефтехимия. – 2011. – № 1. – С. 27-31.
366. А.Ф. Гоготов, И.Ю. Чукичева, А.А. Левчук, Е.В. Буравлёв, До Тьем Тай, И.И. Батура, А.В. Кучин. Пространственно затрудненные терпенофенолы в

- качестве эффективных ингибиторов термополимеризации пиролизных производств // Химия растит. сырья. – 2011. – № 4. – С. 287-294.
367. Гоготов А.Ф., Турова А.В., Чертков А.М. и др. Разработка эффективных ингибиторов для снижения полимерообразования при переработке жидких продуктов пиролиза // Производство и использование эластомеров. – 2004. – № 4. – С. 7-11.
368. Новичихин Д.Н., Заказов А.Н., Гоготов А.Ф. Применение широкой 220-285 °С фракции двухатомных экстрактивных фенолов для ингибирования полимерообразования при переработке полупродуктов пиролиза // Хим. промышленность. – 1998. – № 1. – С.20-21.
369. Гоготов А.Ф., Иванова А.В., Станкевич В.К. и др. // Пат. 2215728 РФ. Ингибитор термополимеризации при переработке жидких продуктов пиролиза (орцинол). БИ. 2003. – № 31. – С. 464.
370. Гоготов А.Ф., Иванова А.В., Станкевич В.К. и др. Орцинол как ингибитор термополимеризации при переработке полупродуктов пиролиза // ЖПХ. – 2004. – Т. 77, вып.5. – С. 860-862.
371. Гоготов А.Ф., Амосов В.В., Таюрский В.А. и др. Опытнo-промышленные испытания *трет*-бутилпирокатехина в качестве ингибитора полимерообразования в пироконденсатах // Производство и использование эластомеров. – 2002. – № 1. – С. 3-9.
372. Руководство по неорганическому синтезу под ред. Г. Брауэра. М.: Мир, 1985. – Т. 3. – С. 911.
373. К. Наканиси. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. – М.: Мир, 1965. – 208 с.
374. Sheldrick G.M. SHELXTL PLUS. PC Version. Rev. 5.02. Seimens Analytical X ray Instruments Inc. – Germany, 1994.
375. Ю.В. Зефилов, П.М. Зоркий. Ван-дер-ваальсовы радиусы и их применение в химии // Успехи химии. – 1989. – Т. 58. – С. 713-746.
376. В.Г. Заикин, А.В.Варламов, А.И. Микая, Н.С. Простаков. Основы масс-спектрометрии органических соединений. – М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. – 286 с.
377. APEX2 and SAINT software package. – Madison, Wisconsin, USA, Bruker AXS

Inc., 2005.

378. G.M. Sheldrick. A short history of SHELX // *Acta Cryst.* – 2008. – Vol. A64. – P. 112-122.
379. J.S. Zhang, N.N. Zhao, Q.Z. Liu, S.S. Du, L. Zhou, Z.W. Deng. Repellent constituents of essential oil of *Cymbopogon distans* aerial parts against two stored-product insects // *J. Agric. Food Chem.* – 2011. – 59. – P. 9910-9915.
380. J.C. Schmidhauser, G.L. Bryant, Jr.E. Donahue, M.F. Garbauskas, E.A. Williams. Products from the Acid-Catalyzed Reaction of Cyclic Monoterpenes and Phenol // *J. Org. Chem.* – 1995. – 60. – P. 3612-3618.
381. F. Kaplan, C.O. Schulz, D. Weisledger, C.E. Klopfenstein. Geometry of myrtenal. Detailed analysis of the nuclear magnetic resonance spectrum of a bicyclo[3.1.1]hept-2-ene system // *J. Org. Chem.* – 1968. – 33(5). – P. 1728-1730.
382. R.B. Bates, V.P. Thalacker. Nuclear magnetic resonance spectral parameters in bicyclo[3.1.1]heptanes. α -Pinene, myrtenal, and verbenone // *J. Org. Chem.* – 1968. – 33(5). – P. 1730-1732.
383. J. C. Towson, M. C. Weismiller, G. Sankar Lal, A. C. Sheppard, A. Kumar, F. A. Davis. (+)-(2R,8aS)-10-(Camphorylsulfonyl)oxaziridine // *Org. Synth.* – 1990. – Vol. 69. – P. 158-164; – 1993. – Coll. Vol. 8. – P. 104-110.

ПРИЛОЖЕНИЕ



АКТ

испытаний 2,6-диизоборнил-4-метилфенола и изомеров 2,6-диизоборнил-4-метилфенола в рецептуре кабельного пластика марки И 40-13А в качестве антиоксиданта взамен дифенилолпропана

В лаборатории технологии и переработки ПВХ ИПЦ совместно с кафедрой высокомолекулярных соединений и общей химической технологии Башгосуниверситета проведены испытания 2,6-диизоборнил-4-метилфенола (ТФ-7) и изомеров 2,6-диизоборнил-4-метилфенола (ТФ-10) в рецептуре кабельного пластика марки И 40-13А в качестве антиоксиданта взамен дифенилолпропана.

ПВХ композиции вальцевали на лабораторных вальцах ПД 320 при температуре 165 °С в течение 10 минут. При вальцевании композиций технологических затруднений не возникало. Полученные образцы пластика не имеют сквозных отверстий, сколов, пузырей, раковин.

Полученный кабельный пластикат анализировали по ГОСТ 5960-72 с изм. 1-9 «Пластикат поливинилхлоридный для изоляции и защитных оболочек проводов и кабелей», термостабильность определяли по ГОСТ 14041-91, показатель текучести расплава по ГОСТ 11645-73. Результаты испытаний опытных образцов кабельных пластикатов, в сравнении с контрольным образцом, приведены в таблице.

Результаты испытаний кабельного пластиката марки И 40-13А

Наименование показателей	Нормы ГОСТ 5960-72 (первый сорт)	Контрольный обр. Диан-1м.ч.	Опытн. обр. № 1 (ТФ-7)-1м.ч.	Опытн. обр. №2 (ТФ-10)-1м.ч.
Удельное объемное электрическое сопротивление, Ом·см при 20 °С при 70°С	$3 \cdot 10^{13}$ $1 \cdot 10^{11}$	$7 \cdot 10^{13}$ $5 \cdot 10^{11}$	$6 \cdot 10^{13}$ $4 \cdot 10^{11}$	$5 \cdot 10^{13}$ $3 \cdot 10^{11}$
Прочность при разрыве, кгс/см ²	Не менее 180	207	210	205
Относительное удлинение, %	Не менее 200	305	302	311
Температура хрупкости, °С	Не выше минус 40	выдерж.	выдерж.	выдерж.
Потери в массе при 160°С, в течение 6 ч., %	Не более 2,0	1,8	1,9	1,9
Твердость, кгс/см ² При 20 °С 70 °С	Не менее 15 Не менее 7	17 8	16 8	16 8
Температура размягчения, °С	180±10	173	172	171
Плотность, г/см ³ при 20°С	1,28-1,32	1,28	1,28	1,28
Водопоглощение, %	Не более 0,26	0,07	0,09	0,09
Сохранение относительного удлинения при разрыве после выдержки при (100 ±2) °С в течение 7 суток., %	Не менее 80	96	94	92
Технологические показатели				
Внешний вид жгута	должен соответствовать контрольному образцу	соответствует	соответствует	соответствует
Поверхность среза жгута: в продольном направлении	Не допускаются поры, видимые невооруженным глазом	поры отсутствуют	поры отсутствуют	поры отсутствуют
Термостабильность при переработке	Пластикат не должен подгорать при остановкешнековогоэкструдера в течение 20 мин.	Не подгорает	Не подгорает	Не подгорает

ПТР, г/10 мин. Н=10кгс, Т=190 °С.	12,2	10,6	10,3
Термостабильность, час., при 180 °С	13ч.15мин.	13ч.10мин.	13ч.05мин.

ВЫВОДЫ

Результаты анализов показали, что кабельный пластикат марки И 40–13А, полученный с использованием 2,6-диизоборнил-4-метилфенола (ТФ-7) или изомеров 2,6-диизоборнил-4-метилфенола (ТФ-10) взамен дифенилолпропана соответствует требованиям ГОСТ 5960–72 с изм. 1–9 «Пластикат поливинилхлоридный для изоляции и защитных оболочек проводов и кабелей».

Начальник ИПЦ:



Э.А. Минниханова

Зав. лабораторией ПВХ



Р.Ф. Нафикова

УТВЕРЖДАЮ

Директор НИИ фармакологии СО РАМН
академик РАМН (А.М.Дыгай)« 11 » *сентября* 2009 г.Приложение 3ПМ
к программе и методикам испытаний**ПРОТОКОЛ****испытания по пункту № 1**Методических указаний по изучению острой токсичности
фармакологических веществ

№ 3

пятнадцатого сентября

2009 г.

1. Объект испытания: 4-метил-2-изоборнилфенол.**2. Цель испытания:** проверка соответствия объекта испытания требованиям пункта № 4 технического задания: разработка препаратов, обладающих антиоксидантным действием и гемореологической активностью на основе полусинтетических терпенофенолов и их производных.**3. Дата начала испытания:** 1 сентября 2009 г.**4. Дата окончания испытания:** 15 сентября 2009 г.**5. Место проведения испытания:** лаборатория фармакологии кровообращения НИИ фармакологии СО РАМН**6. Результаты испытания¹**

Наименование параметра		Ед. изм.	Номера пунктов		Требования к параметру		Измеренное значение		
			Программы испытаний	Методик испытаний	Номинальное значение	Предельное отклонение	Нормальные условия	Во время воздействия	После воздействия
LD ₅₀ при внутрибрюшном способе введения	Мыши	г/кг	1	1	> 0,70				0,77
LD ₅₀ при внутрижелудочном способе введения	Мыши	г/кг	1	1	> 0,70				1,37

¹ Состав граф «Требования к параметру» и «Измеренное значение» может уточняться в зависимости от формы задания требований в ТЗ.

7. Замечания и рекомендации

Объект испытания – 4-метил-2-изоборнилфенол относится к «умереноопасным» веществам (3 класс опасности) в соответствии с ГОСТ 12.1007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».

8. Выводы

8.1 Объект испытания – 4-метил-2-изоборнилфенол выдержал испытание по пункту № 1 Методических указаний по изучению острой токсичности фармакологических веществ.

8.2 Объект испытания – 4-метил-2-изоборнилфенол соответствует требованиям пункта № 4 технического задания.

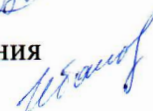
Испытание проводили

Науч. сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения,
канд. биол. наук



В.И. Смольякова

Млад. науч. сотрудник, лаборатории фармакологии кровообращения



И.С. Иванов

Изучение острой токсичности проводили согласно Методическим указаниям по изучению общетоксического действия фармакологических веществ [Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // Под общей ред. Р.У. Хабриева, 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.].

Острую токсичность образцов в каждой дозе исследовали на 10 беспородных мышах (5 самок и 5 самцов массой 18-22 г) и 10 беспородных крысах (5 самок и 5 самцов массой 250-300 г). Животные получены из коллекционного фонда лаборатории экспериментального биомоделирования НИИ фармакологии СО РАМН.

Животных наблюдали в течение 14 суток. В течение первых суток наблюдение было постоянным.

Присвоение степени токсичности проводили в соответствии с ГОСТ 12.1007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».

УТВЕРЖДАЮ
 Директор НИИ фармакологии СО РАМН
 академик РАМН (А.М.Дыгай)
 « 11 » нояб 2009 г.

Приложение 3ПМ
 к программе и методикам испытаний

ПРОТОКОЛ испытания по пункту № 1

Методических указаний по изучению острой токсичности
 фармакологических веществ

№ 5

семнадцатого сентября 2009 г.

1. **Объект испытания:** 4-метил-2,6-диизоборнилфенол (диборнол).
2. **Цель испытания:** проверка соответствия объекта испытания требованиям пункта № 4 технического задания: разработка препаратов, обладающих антиоксидантным действием и гемореологической активностью на основе полусинтетических терпенофенолов и их производных.
3. **Дата начала испытания:** 3 сентября 2009 г.
4. **Дата окончания испытания:** 17 сентября 2009 г.
5. **Место проведения испытания:** лаборатория фармакологии кровообращения НИИ фармакологии СО РАМН
6. **Результаты испытания**¹

Наименование параметра		Ед. изм.	Номера пунктов		Требования к параметру		Измеренное значение		
			Программы испытаний	Методик испытаний	Номинальное значение	Предельное отклонение	Нормальные условия	Время воздействия	После воздействия
LD ₅₀ при внутрибрюшном способе введения	Мыши	г/кг	1	1	> 5				> 5
	Крысы	г/кг			> 5				> 5
LD ₅₀ при внутривенном способе введения	Мыши	г/кг	1	1	> 5				> 5
	Крысы	г/кг			> 5				> 5

¹ Состав граф «Требования к параметру» и «Измеренное значение» может уточняться в зависимости от формы задания требований в ТЗ.

7. Замечания и рекомендации

Объект испытания – 4-метил-2,6-диизоборнилфенол относится к «малоопасным» веществам (4 класс опасности) в соответствии с ГОСТ 12.1007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».

8. Выводы

8.1 Объект испытания – 4-метил-2,6-диизоборнилфенол выдержал испытание по пункту № 1 Методических указаний по изучению острой токсичности фармакологических веществ.

8.2 Объект испытания – 4-метил-2,6-диизоборнилфенол соответствует требованиям пункта № 4 технического задания.

Испытание проводили

Науч. сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения,
канд. биол. наук

В.И. Смольякова

Млад. науч. сотрудник, лаборатории фармакологии кровообращения

И.С. Иванов

УТВЕРЖДАЮ
 Директор НИИ фармакологии СО РАМН
 академик РАМН (А.М. Дыгай)
 «11» *нояб* 2009 г.



Приложение ЗПМ
 к программе и методикам испытаний

ПРОТОКОЛ испытания по пункту № 1

Методических указаний по изучению острой токсичности
 фармакологических веществ

№ 4

шестнадцатого сентября

2009 г.

1. **Объект испытания:** 2-метил-6-изоборнилфенол.
2. **Цель испытания:** проверка соответствия объекта испытания требованиям пункта № 4 технического задания: разработка препаратов, обладающих антиоксидантным действием и гемореологической активностью на основе полусинтетических терпенофенолов и их производных.
3. **Дата начала испытания:** 2 сентября 2009 г.
4. **Дата окончания испытания:** 16 сентября 2009 г.
5. **Место проведения испытания:** лаборатория фармакологии кровообращения НИИ фармакологии СО РАМН
6. **Результаты испытания**¹

Наименование параметра		Ед. изм.	Номера пунктов		Требования к параметру		Измеренное значение		
			Программы испытаний	Методик испытаний	Номинальное значение	Предельное отклонение	Нормальные условия	Время воздействия	После воздействия
LD ₅₀ при внутрибрюшном способе введения	Мыши	г/кг	1	1	> 1				1,31
	Крысы	г/кг			> 1				1,51
LD ₅₀ при внутрижелудочном способе введения	Мыши	г/кг	1	1	> 5				6,41
	Крысы	г/кг			> 5				5,76

¹ Состав граф «Требования к параметру» и «Измеренное значение» может уточняться в зависимости от формы задания требований в ТЗ.

7. Замечания и рекомендации

Объект испытания – 2-метил-6-изоборнилфенол относится к «малоопасным» веществам (4 класс опасности) в соответствии с ГОСТ 12.1007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».

8. Выводы

8.1 Объект испытания – 2-метил-6-изоборнилфенол выдержал испытание по пункту № 1 Методических указаний по изучению острой токсичности фармакологических веществ.

8.2 Объект испытания – 2-метил-6-изоборнилфенол соответствует требованиям пункта № 4 технического задания.

Испытание проводили

Науч. сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения,
канд. биол. наук

В.И. Смольякова

Млад. науч. сотрудник, лаборатории фармакологии кровообращения

И.С. Иванов

УТВЕРЖДАЮ
 Директор НИИ фармакологии СО РАМН
 академик РАМН (А.М. Дыгай)
 « 11 » *ноября* 2009 г.



Приложение ЗПМ
 к программе и методикам испытаний

ПРОТОКОЛ испытания по пункту № 1

Методических указаний по изучению острой токсичности
 фармакологических веществ

№ 6

девятнадцатого сентября

2009 г.

1. **Объект испытания:** 2-(дибутиламино)метил-4-метил-6-изоборнилфенола гидрохлорид.
2. **Цель испытания:** проверка соответствия объекта испытания требованиям пункта № 4 технического задания: разработка препаратов, обладающих антиоксидантным действием и гемореологической активностью на основе полусинтетических терпенофенолов и их производных.
3. **Дата начала испытания:** 4 сентября 2009 г.
4. **Дата окончания испытания:** 19 сентября 2009 г.
5. **Место проведения испытания:** лаборатория фармакологии кровообращения НИИ фармакологии СО РАМН
6. **Результаты испытания**¹

Наименование параметра		Ед. изм.	Номера пунктов		Требования к параметру		Измеренное значение		
			Программы испытаний	Методик испытаний	Номинальное значение	Предельное отклонение	Нормальные условия	Время воздействия	После воздействия
LD ₅₀ при внутрибрюшном способе введения	Мыши	г/кг	1	1	> 5				> 5
	Крысы	г/кг			> 5				> 5
LD ₅₀ при внутрижелудочном способе введения	Мыши	г/кг	1	1	> 5				5,71
	Крысы	г/кг			> 5				> 5

¹ Состав граф «Требования к параметру» и «Измеренное значение» может уточняться в зависимости от формы задания требований в ТЗ.

7. Замечания и рекомендации

Объект испытания – 2-(дибутиламино)метил-4-метил-6-изоборнилфенола гидрохлорид относится к «малоопасным» веществам (4 класс опасности) в соответствии с ГОСТ 12.1007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».

8. Выводы

8.1 Объект испытания – 2-(дибутиламино)метил-4-метил-6-изоборнилфенола гидрохлорид выдержал испытание по пункту № 1 Методических указаний по изучению острой токсичности фармакологических веществ.

8.2 Объект испытания – 2-(дибутиламино)метил-4-метил-6-изоборнилфенола гидрохлорид соответствует требованиям пункта № 4 технического задания.

Испытание проводили

Науч. сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения,
канд. биол. наук

В.И. Смольякова

Млад. науч. сотрудник, лаборатории фармакологии кровообращения

И.С. Иванов